

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FERNAND BENOIST

Ancien Interne

Lauréat des Hôpitaux de Paris

Né à Villefranche-de-Rouergue (Aveyron), le 29 Janvier 1900

L'ALLERGIE GONOCOCCIQUE

Président : M. ACHARD. Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1930

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FERNAND BENOIST

Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Villefranche-de-Rouergue (Aveyron), le 29 Janvier 1900

L'ALLERGIE
GONOCOCCIQUE

Président : M. ACHARD, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1930

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentl.	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	N...
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÈPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	BRANCA.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
LAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
UBERTIN.	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
ÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngologie.
INET.	Physiologie.	LEROUX.	Anatomie pathologique.
LANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
ROCQ.	Pathologie chirurgicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
RULÉ.	Pathologie médicale.	MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
ADENAT.	Pathologie chirurgicale.	MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
ATHALA.	Pathologie médicale.	MOREAU.	Pathologie médicale.
HABRO.	Pathologie médicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
HEVALLIER.	Pathologie médicale.	MOURE.	Pathologie chirurgicale.
GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	MULON.	Histologie.
OGNON.	Physique.	OBERLING.	Anatomie pathologique.
ONZELOT.	Pathologie médicale.	OLIVIER.	Anatomie.
CALLE.	Obstétrique.	PIÉDELIEVRE.	Médecine légale.
EY.	Urologie.	PORTES.	Obstétrique.
ARNIER.	Pathologie expérimentale.	QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
ASTINEL.	Bactériologie.	RICHET.	Physiologie.
ATELLIER.	Pathologie chirurgicale.	SÉZARY.	Dermatologie et syphiligraphie.
IROUD.	Histologie.	VALLERY-RADOT	
ARVIER.	Pathologie médicale.	(Pasteur).	Pathologie médicale.
OVELACQUE.	Anatomie.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
UTINEL.	Pathologie médicale.	VELTER.	Ophthalmologie.
DANNON.	Hygiène.	VERNE.	Histologie.
OYEUX.	Parasitologie.	VIGNES.	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
USQUET.	Pharmacologie.	NEVÈU-LEMAIRE	Parasitologie.
UÉNIOT.	Obstétrique.	RETTÉRE.	Histologie.
EQUEUX.	Obstétrique.	ZIMMERN.	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En reconnaissance de ma profonde affection.

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAÎTRE

LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'HOPITAL COCHIN
MEMBRE DE L'INSTITUT

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ACHARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'HOPITAL COCHIN

MEMBRE DE L'INSTITUT

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

*Hommage de notre gratitude et de notre
profond respect.*

A NOTRE MAITRE

M. LE PROFESSEUR LEREBoullet

PROFESSEUR D'HYGIÈNE ET DE CLINIQUE DE LA 1^{re} ENFANCE

*Pour le remercier de l'honneur qu'il nous a
fait en acceptant notre modeste collabora-
tion.*

*En témoignage de notre profonde reconnais-
sance.*

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR SÉZARY

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOPITAL ST-LOUIS

*En témoignage de notre respectueux attachement pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis que nous avons eu l'honneur d'être son interne.
Hommage de notre vive reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR PASTEUR VALLERY- RADOT

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOSPICE DE BICÊTRE

Hommage de notre respectueux attachement et de notre profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis le début de nos études médicales.

A NOTRE MAÎTRE

M. LE DOCTEUR DEMONCHY

DIRECTEUR TECHNIQUE DE LA LIGUE DE PRÉSERVATION SOCIALE

Qui voulut bien nous faire l'honneur d'accepter notre collaboration et qui facilita nos recherches par son accueil bienveillant et amical.

Nous lui adressons ici nos sincères remerciements et l'hommage de notre profonde gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

1919-1920 } M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).
 } M. LE DOCTEUR ARROU.

EXTERNAT

1921-22 M. LE PROFESSEUR DELBET.

1922-23 M. LE DOCTEUR LION.

1923-24 M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).

1924-25 } M. LE DOCTEUR FAURE BEAULIEU.
 } M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE.

INTERNAT

1926-27 } M. LE DOCTEUR APERT.
 } M. LE DOCTEUR FÉLIX RAMOND.

1927-28 M. LE DOCTEUR SÉZARY.

1928-29 } M. LE DOCTEUR LESNÉ.
 } M. LE DOCTEUR PASTEUR VALLERY-RADOT.

1929-30 } M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).
 } M. LE DOCTEUR BRULÉ.
 } M. LE PROFESSEUR ACHARD.
 } M. LE PROFESSEUR LEREBoullet.

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

MM. LES DOCTEURS ALAJOUANINE, HUTINEL, MOREAU,
PROFESSEURS AGRÉGÉS A LA FACULTÉ DE MÉDECINE, MÉDE-
CINS DES HOPITAUX.

MM. LES DOCTEURS MOCQUOT ET LEVEUF
PROFESSEURS AGRÉGÉS A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
CHIRURGIENS DES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR PORTES
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ACCOUCHEUR DES HOPITAUX

MM. LES DOCTEURS MAY, BRODIN, GAUTIER, JACQUET,
DE GENNES, MARQUEZY, BOULIN, ETIENNE BERNARD
MÉDECINS DES HOPITAUX

MM. LES DOCTEURS BOPPE, GIRODE
CHIRURGIENS DES HOPITAUX

MM. LES DOCTEURS JOLTRAIN ET LAUDAT
CHEFS DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Avant-Propos

La première conception de ce travail a pour base les observations que nous avons faites au cours de notre année d'internat chez notre maître le Docteur Sézary.

Nous étudions alors le mode d'action du vaccin de Nicolle dans le traitement du chancre mou, et, tout en obtenant des résultats très intéressants par cette thérapeutique, nous en avons remarqué les insuccès, en particulier dans le traitement des chancres mous récents. Ces constatations avaient déjà attiré l'attention de nombreux expérimentateurs. Aussi en étions-nous arrivés, comme bien d'autres, à nous demander si les résultats indiscutables obtenus par cette thérapeutique n'étaient pas dus uniquement aux phénomènes de choc particulièrement intenses, consécutifs aux injections de vaccin antistreptobacillaire et non à une action vaccinale spécifique. Nous n'insisterons pas sur les observations, les recherches, les expérimentations faites au sujet du chancre mou et qui ont été exposées d'une manière très complète aux réunions dermatologiques de Strasbourg en 1928. Elles n'entrent pas dans le cadre du sujet que nous nous sommes proposé de traiter. Elles ont été seulement pour nous une étape dans les recherches que nous avons ultérieurement entreprises et dont nous exposerons ici les résultats. Elles nous ont orienté vers l'étude de la spécificité de la vaccinothérapie.

Quelques mois plus tard, dans le même service, nous avons étudié d'une part les effets obtenus par un auto-vaccin au cours d'une sporotrichose cutanée, et d'autre part les ré-

sultats du traitement d'ulcérations tuberculeuses de la peau par le vaccin de Vaudremer. Ces observations nous amenèrent à nous intéresser au mode d'action des vaccins dans une autre maladie : la gonococcie. Les recherches que nous avons poursuivies depuis plus de deux ans et qui servent de base à ce mémoire ont été effectuées dans les différents services hospitaliers où nous avons continué notre internat et au dispensaire de la Ligue de Préservation Sociale.

Notre hypothèse de travail était tout d'abord de rechercher si le traitement vaccinothérapique agissait dans la blennorragie d'une façon spécifique, ou seulement en tant que protéinothérapie non spécifique.

Pour étudier cette spécificité, nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant de rechercher si, dans la gonococcie, la cuti-réaction faite avec un antigène gonococcique était capable, par ses modifications, de nous renseigner sur le mode d'action des vaccins.

Nous avons donc pratiqué systématiquement, chez un grand nombre de malades, des cuti-réactions et nous avons ensuite analysé les résultats obtenus.

L'analyse de nos observations nous conduisit ultérieurement, élargissant le but primitivement poursuivi, à envisager les variations de la cuti-réaction au cours des différentes périodes de la gonococcie.

Les résultats des recherches faites à la fin de la première année de notre expérimentation furent communiqués à la Société Médicale des Hôpitaux en novembre 1928, grâce à la bienveillance de notre maître, le Docteur Sézary.

Depuis cette époque, nous avons continué l'étude de la cuti-réaction, mais nous ne nous sommes pas limités à ce mode d'exploration. Nous avons étudié également l'intradermo réaction et la réaction de fixation du complément au cours des différentes manifestations de la gonococcie, et nous avons complété cette étude par des recherches expérimentales.

Ainsi, en partant de l'étude de la spécificité de la vaccinothérapie antigonococcique, nous avons été amenés à étudier l'allergie gonococcique et cette notion nous a permis de revenir à notre point de départ : le mode d'action de la vaccinothérapie antigonococcique.

Historique

Nous n'insisterons pas sur l'historique de la notion *d'allergie*. Ce mot élégant et grec, comme le dit Bordet, est aujourd'hui traduit par chacun de nous sans difficulté. L'allergie est la « réaction différente » que présente, vis-à-vis d'un antigène déterminé, l'organisme que ce même antigène a déjà antérieurement modifié.

Cette notion est illustrée de façon journalière par le comportement des sujets soumis aux revaccinations contre la variole. Lorsque la vaccination jennérienne a été suivie de succès et lorsqu'elle ne remonte pas à une date trop éloignée, la revaccination évolue selon un cycle toujours analogue. La réaction est plus précoce, plus bénigne, plus éphémère. Mais la notion d'allergie est surtout devenue notion courante depuis l'emploi de la cuti-réaction à la tuberculine en clinique.

En raison du caractère nettement spécifique de la sensibilisation à la tuberculine, cette cuti-réaction rend des services considérables et en particulier chez l'enfant, non seulement dans le diagnostic mais aussi dans le pronostic de la tuberculose. L'intérêt de cette méthode a provoqué aussitôt de nombreuses recherches au cours des différentes infections : morve, diphtérie, scarlatine, typhoïde, appendicite.

En ce qui concerne la gonococcie, les premières recherches sur l'allergie datent des travaux d'Irons, élève de Von Pirquet (1908) ; de ceux de Bruck et de Reiter. Ces auteurs remarquèrent que chez les malades atteints de gonococcie

il existait à l'occasion de l'injection de gonocoques tués, des troubles de l'état général et des réactions locales différentes de celles observées chez des sujets normaux. Ils furent ainsi amenés à étudier la cuti et l'intradermo-réaction chez les malades atteints de gonococcie. Ils constatèrent que les réactions étaient négatives chez les sujets atteints d'infection récente et ne devenaient positives qu'au cours de certaines complications.

Quelques années plus tard, Ziemann (1912) étudia l'ophtalmo-réaction chez les blennorragiens en instillant sur la conjonctive une émulsion de gonocoques tués, et il constata que les sujets atteints de gonococcie chronique seraient fréquemment aptes à présenter une ophtalmoréaction positive.

Ces réactions furent également étudiées par Watson, Eising, en Amérique ; Fabre et Dissol en France.

Plus récemment, Peters, en Allemagne, Herrold en Amérique ont cherché à pratiquer des intradermoréactions avec des lysats gonococciques dans un but diagnostic. Des recherches faites dans ce même but ont été plus récemment entreprises par des dermatologistes italiens. Lanteri, Mucci ont résumé leurs observations dans un rapport présenté au Congrès italien de Dermatologie en 1926. Ces auteurs n'attachent aucune valeur diagnostique à la cuti et à l'intradermoréaction gonococcique. Celles-ci leur auraient même donné des résultats positifs chez des sujets indemnes de gonococcie. Aussi, Lanteri et Mucci sont-ils d'accord pour dénier toute valeur à cette méthode de diagnostic.

Nous pensons que l'interprétation des résultats obtenus doit être faite selon une méthode différente visant non pas tant le diagnostic que l'évolution générale de la maladie, et d'autre part nous devons signaler immédiatement que si l'intradermoréaction a pu, d'après ces auteurs, donner dans certains cas de fausses réactions protéiniques la cuti-réaction ne nous a jamais donné de réponse nettement positive chez des sujets indemnes de tout antécédent gonococcique.

PREMIÈRE PARTIE

Recherches personnelles sur l'Allergie Gonococcique

Nous avons rappelé brièvement dans le chapitre précédent combien les résultats obtenus par l'étude de la cuti-réaction envisagée au seul point de vue diagnostic avait déçu les différents expérimentateurs. Nous avons entrepris cependant de nouvelles recherches sans nous laisser décourager par le petit nombre de résultats positifs que nous avons obtenus tout d'abord, car nous étions partis d'un point de vue différent de celui de nos devanciers. Ceux-ci espéraient trouver par cette méthode un moyen simple de faire le diagnostic de gonococcie. Notre but était différent.

Comme nous l'avons déjà exposé, notre but était de rechercher au moyen de la cuti-réaction s'il était possible de reconnaître au vaccin antigonococcique une action spécifique, et c'est en développant cette hypothèse, au cours de nos deux années de recherches, que nous avons constaté certains faits qui nous paraissent indiscutables dans l'apparition et les variations de la cuti-réaction à la toxine gonococcique dans la blennorragie.

CHAPITRE I

Etude de la Cuti-Réaction à la Toxine Gonococcique

A. CHOIX DE L'ANTIGÈNE

Le choix de l'antigène présente une importance considérable dans la technique des cuti-réactions.

Il était naturel de choisir tout d'abord comme antigène un *vaccin antigonococcique* puisque les premières constatations d'*allergie gonococcique* avaient été faites par Irons à l'occasion de l'injection de microbes tués. C'est ce que nous avons fait au cours de nos premières expérimentations. Mais le petit nombre de résultats positifs obtenus : 5 résultats positifs au cours de 55 cuti-réactions effectuées chez 27 malades nous fit abandonner cet antigène.

Le deuxième antigène utilisé fut une émulsion glycinée de gonocoques, antigène choisi en raison de sa consistance ou mieux de sa viscosité qui dans notre esprit devait permettre une meilleure absorption de l'antigène par le derme. Cet antigène fut utilisé au cours de 35 cuti-réactions chez 14 malades. Chez 5 malades la cuti-réaction fut trouvée positive à un certain moment.

Ce faible pourcentage de résultats positifs nous fit penser que l'émulsion glycinée possédait elle aussi une va-

leur antigénique insuffisante et nous avons ultérieurement employé un autolysat gonococcique contenant un centigramme de microbes provenant de souches diverses, par centimètre cube d'eau distillée. C'est avec ce lysat préparé dès le début en grande quantité que furent ensuite pratiquées nos recherches qui comprennent actuellement 750 cuti-réactions chez 250 malades.

B. TECHNIQUE DE LA CUTI-RÉACTION

La cuti-réaction a été pratiquée selon la technique employée dans le diagnostic de la tuberculose.

Après lavage de la face externe du bras, on trace avec un vaccinostyle sur la région deltoïdienne, bien asséchée, deux scarifications superficielles n'entamant que le derme, toutes deux perpendiculaires au grand axe du bras, ayant cinq à dix millimètres de longueur, et distantes d'au moins cinq centimètres.

La scarification supérieure sert de témoin, la scarification inférieure est recouverte de l'antigène gonococcique que l'on doit laisser soigneusement sécher.

Au début de nos recherches nous déposons sur la scarification supérieure une goutte de la solution de sulfate de magnésie à 10 pour 1000 qui entre dans la préparation du vaccin dont nous nous servions alors comme antigène, mais devant l'absence de toute réaction au niveau de la scarification témoin nous avons supprimé cette précaution qui nous est apparue inutile et nous avons toujours ultérieurement laissé intacte la scarification supérieure. Celle-ci nous a toujours servi de témoin.

Au cours de notre expérimentation, nous avons pratiqué dans un certain nombre de cas plusieurs scarifications et laissant intacte la scarification supérieure nous avons déposé successivement de haut en bas le lysat polyvalent et

des lysats provenant de diverses souches et nous avons comparé les résultats obtenus.

Les réponses étaient identiques au niveau des différentes scarifications.

Ainsi les *cuti-réactions étagées* faites avec le *lysat polyvalent* ou des *lysats monovalents* avaient le même aspect : Positives elles présentaient la même intensité, négatives elles l'étaient dans les mêmes conditions.

Elles ne permettaient pas de penser qu'une des souches microbiennes utilisées pouvait posséder un intérêt spécial chez le sujet examiné. Aussi avons-nous limité ces tentatives qu'il serait peut-être intéressant de reprendre ultérieurement avec un lysat préparé avec le gonocoque isolé chez le malade.

Dans la règle nous avons donc utilisé la technique des deux scarifications utilisant la supérieure comme témoin, et recouvrant l'inférieure d'une goutte de lysat polyvalent.

C. LECTURE DES RÉSULTATS

Les résultats obtenus sont déjà nets après 24 heures. Ils persistent 24 à 48 heures, puis leur netteté décroît, et 72 heures après la scarification il est en général difficile de préciser la valeur de la réaction. Aussi est-il indispensable d'effectuer la lecture des résultats entre la 24^e et la 48^e heure qui suivent la cuti-réaction.

Lorsque la *cuti-réaction est positive*, il existe une élévation rouge au niveau de la scarification inférieure et en palpant avec la pulpe du doigt on apprécie l'intensité de la réaction qui peut être soit un érythème avec infiltration peu marquée, soit une véritable papule. La scarification supérieure témoin ne forme naturellement qu'une strie un peu rouge traduisant le léger traumatisme qu'ont subi les couches superficielles du derme.

Lorsque la *cuti-réaction est négative*, il n'existe qu'une

strie un peu rouge sensiblement analogue à la strie témoin, et la palpation à son niveau ne montre aucune infiltration des téguments.

L'interprétation des résultats est ordinairement facile, cependant il faut insister sur l'importance qu'il y a à ne pas faire saigner les téguments lorsqu'on pratique les scarifications. Celles-ci comme dans la recherche de la cuti-réaction à la tuberculine doivent rester superficielles. Elles ne doivent pas faire saigner et pour cela il ne faut jamais traverser en scarifiant toute l'épaisseur du derme. La présence de sang lors de scarifications trop profondes rend la lecture de la cuti-réaction plus difficile en raison de la légère réaction inflammatoire qui ne manque pas de se développer autour des scarifications.

D. PRATIQUE DES CUTI-RÉACTIONS

Au cours de nos recherches les cuti-réactions ont été pratiquées dans des conditions très variées. Nous les avons surtout effectuées au cours des urétrites gonococciques aiguës ou chroniques et de leurs complications génitales, orchites, prostatites ; mais nous avons également étudié la cuti-réaction au cours du rhumatisme gonococcique chez l'homme et chez la femme. Des résultats positifs ont été aussi obtenus dans différentes manifestations de la gonococcie féminine ; et, même chez les petites filles, nous avons pu, alors que nous étions interne à l'hôpital Trousseau, constater des cuti-réactions positives dans certaines formes tenaces de vulvo-vaginites gonococciques.

Les cuti-réactions ont été d'abord pratiquées indistinctement chez tout malade nouveau et répétées en nombre variable au cours de l'évolution de l'infection gonococcique. Puis, à mesure que notre expérience augmentait nous avons choisi les cas et surtout les dates qui nous paraissaient les

plus intéressantes pour mettre en évidence la cuti-réaction et ses variations.

Dans les *urétrites gonococciques aiguës et subaiguës*, nous avons pratiqué une première cuti-réaction chez tout malade venu consulter précocement pour une première blennorrhagie et nous avons répété cette réaction vers le 12°, puis le 21° jour. Ces dates représentent pour la majorité des malades du dispensaire de la Ligue de Préservation Sociale le milieu et la fin du Traitement Vaccinothérapique que nous instituons très fréquemment dans l'urétrite aiguë selon la technique de notre maître le docteur Demonchy et dont les résultats ont été relatés dans la thèse de l'un de ses élèves, le docteur J. Lançon.

Dans les *urétrites chroniques et dans les autres manifestations* de la gonococcie, nous avons pratiqué des cuti-réactions à des époques variables avec la date de l'affection, à laquelle les malades sont venus consulter et avec la nature des traitements institués.

E. RÉSULTATS FOURNIS PAR LA PRATIQUE DES CUTI-RÉACTIONS

Nous faisons abstraction, dans ce mémoire, des résultats obtenus en se servant comme antigène de vaccin antigonococcique et d'une émulsion glycérinée de gonocoques. Ces résultats ont été antérieurement publiés avec le docteur Demonchy. Ils sont absolument analogues dans leur interprétation à ceux fournis par le lysat gonococcique polyvalent que nous avons adopté comme antigène depuis plus de dix-huit mois.

Nous ne rapporterons que les résultats obtenus avec ce lysat en eau distillée, et nous les diviserons selon la nature de l'infection gonococcique en :

- 1°) Résultats dans l'infection gonococcique aiguë.
- 2°) Résultats dans l'infection gonococcique chronique.
- 3°) Résultats dans les complications de la gonococcie.

1°) Résultats dans l'infection gonococcique aiguë.

a) Résultats positifs :

Dans les observations d'urétrites aiguës, les résultats positifs ont été constatés chez des sujets dont l'infection gonococcique datait *d'au moins une semaine*.

Nous avons constaté des cuti-réactions positives à partir du 6^e jour de l'écoulement, mais *en moyenne* ce n'est guère *qu'à partir du 10^e jour* ou si l'on veut être moins catégorique au cours de la 2^e semaine de la maladie que la cuti-réaction s'est montrée positive.

La réaction peut se montrer positive même si les urines du 2^e verre restent claires et s'il n'existe pas cliniquement d'urétrite postérieure apparente.

Si le malade vient consulter plus tardivement et s'il n'a pas été traité — ou bien s'il a fait seulement des injections ou des lavages, la cuti-réaction peut être encore trouvée fortement positive jusqu'au vingtième jour de la maladie.

b) Résultats négatifs :

On peut rencontrer au cours de l'infection gonococcique aiguë des cuti-réactions *négatives* à deux stades différents.

Au cours de la première semaine et même fréquemment jusqu'au milieu de la deuxième semaine. En moyenne, durant les dix premiers jours de l'infection.

Après la troisième semaine chez des malades en voie de guérison, — le caractère négatif peut d'ailleurs s'observer plus précocement chez des malades traités par des vaccins.

Ces deux catégories dans lesquelles rentre la majorité de nos observations ne permettent pas de grouper tous les résultats obtenus. Il existe des cas rares où *l'infection* de

l'urètre reste *antérieure et minime*, guérit en quelques jours et ne s'accompagne jamais de cuti-réaction positive.

A l'opposé nous possédons quelques observations dans lesquelles *l'infection gonococcique* évoluant de façon *sévère* s'est compliquée *précocement* et dans ces cas la *cuti-réaction* a été trouvée *négative*, fait qui n'a rien de paradoxal puisqu'il est retrouvé dans toutes les infections sévères. On sait, en effet, toute la gravité du pronostic que comporte la présence d'une cuti-réaction négative chez un tuberculeux avéré et récemment encore, Delalande signalait que l'intra-dermo-réaction aux globulines extraites du bacille typhique donnait fréquemment dans les typhoïdes graves une réponse faible ou nulle.

2°) Résultats dans l'infection gonococcique chronique.

Au cours de l'infection gonococcique chronique, il n'est pas très fréquent de rencontrer des sujets présentant une cuti-réaction positive. C'est là le fait le plus évident. C'est d'ailleurs celui qui a dérouter nombre d'expérimentateurs.

Il n'est pas exceptionnel, il est même au contraire fréquent de trouver une *cuti-réaction négative* chez des malades présentant non seulement des *manifestations cliniques de gonococcie* mais encore la preuve indiscutable de la nature de ces lésions puisque dans un certain nombre de cas il est possible de mettre en évidence dans l'examen du pus urétral le diplocoque de Neisser.

La présence d'une cuti-réaction négative chez ces malades ne nous a cependant pas empêché de poursuivre nos recherches dont les résultats paraissent paradoxaux parce qu'à l'encontre des précédents expérimentateurs nous n'avions pas uniquement pour but de démontrer la valeur diagnostique de cette méthode, mais de rechercher si elle pouvait, par ses variations, préciser le mode d'action de la vaccinothérapie et nous nous sommes contentés de considérer la *cuti-réaction* comme un symptôme d'allergie sans

vouloir lui attribuer une valeur plus grande qu'elle ne paraît le mériter.

En analysant les observations de sujets présentant une infection gonococcique chronique nous avons constaté qu'il était possible de rencontrer les faits suivants :

a) *Résultats positifs :*

La cuti-réaction se montre parfois positive chez des malades chroniques. C'est ainsi que nous avons trouvé des résultats positifs aux 2°, 4°, 6°, 8°, 14° mois de l'infection chez des malades présentant des lésions gonococciques en évolution.

Ces cas, sans être très fréquents, ne sont pas non plus exceptionnels ; leur étude comporte un réel intérêt car dans la majorité de ces observations, la mise en œuvre de la vaccinothérapie a fourni rapidement des résultats extrêmement intéressants sur l'interprétation desquels nous reviendrons ultérieurement.

b) *Résultats négatifs :*

Chez un grand nombre de malades présentant une infection gonococcique chronique la cuti-réaction est négative.

Ces observations concernent d'ailleurs des malades très différents : les uns ont conservé du gonocoque dans leurs sécrétions urétrales ; les autres, sans présenter de gonocoque dans leurs sécrétions, sont atteints de complications génito urinaires incontestablement de nature gonococcique mais la nature spéciale de certaines de ces complications (littrite, infiltration limitée de l'urètre postérieur) peut expliquer, peut-être par des raisons anatomiques, l'absence d'allergie.

A côté des observations relatives aux malades atteints d'infection chronique nous grouperons celles concernant les sujets qui possèdent dans leurs antécédents plus ou moins éloignés trois ans, cinq ans, dix ans auparavant une infection gonococcique qui cliniquement et bactériologiquement était considérée comme guérie. Chez ces sujets s'il

apparaît un nouvel écoulement gonococcique à la suite d'une contamination nouvelle on voit la cuti-réaction évoluer comme chez les sujets « neufs ».

Il se peut, cependant, que la période antéallergique soit plus courte chez ces malades mais c'est un point que nous ne pouvons encore préciser — une telle évolution de la cuti-réaction semble bien montrer que l'on est en présence d'une infection nouvelle, ce qui peut avoir un intérêt non seulement théorique mais aussi pratique, au point de vue de la conduite du traitement et de la prophylaxie de la maladie.

3°) Résultats au cours des complications de la gonococcie.

La cuti-réaction peut être *positive* au cours du rhumatisme gonococcique mais ce n'est pas jusqu'à présent le cas le plus fréquent dans les observations que nous avons étudiées.

Ceci n'est pas pour nous étonner puisque nous avons déjà signalé qu'au cours des infections aiguës précocement compliquées on pouvait également trouver une cuti-réaction négative avant tout traitement.

La présence d'une cuti-réaction négative peut également se rencontrer dans les orchites et les prostatites. Etant donné que ces complications ne sont pas forcément de nature gonococcique mais parfois dues à des germes banaux, nous avons pensé tout d'abord que la cuti-réaction pourrait nous permettre de les discriminer. Les documents que nous possédons et l'interprétation que nous pensons devoir leur donner ne nous permettent pas de pouvoir attribuer un tel rôle à la cuti-réaction.

F. EVOLUTION DE LA CUTI-RÉACTION AU COURS DE LA GONOCOCCIE

Ainsi que nous l'avons déjà dit la cuti-réaction à la toxine gonococcique ne conserve pas les mêmes caractéristiques pendant toute la durée de l'infection gonococcique. Cette évolution est particulièrement intéressante à étudier chez les sujets « neufs », c'est-à-dire présentant pour la première fois une infection gonococcique qui est restée sans traitement.

1° Malades traités par la vaccinothérapie.

Nous citerons seulement quelques observations de malades traités dès leur arrivée au dispensaire par le vaccin du docteur Demonchy. Nous étudierons plus loin ses résultats. Nous nous bornerons à signaler dès maintenant, qu'il s'agit d'un vaccin de forte concentration contenant 25 milliards de germes par centimètre cube en suspension dans une solution de sulfate de magnésie à 10 pour 1000.

OBSERVATION 2101

Le malade âgé de 29 ans, comptable, vient consulter le 27 avril 1928, pour une urétrite datant de trois semaines et traitée uniquement par l'ingestion de pilules de Santal. Il n'a jamais présenté antérieurement aucune infection vénérienne.

L'examen montre une goutte abondante contenant de nombreux polynucléaires et des gonocoques.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

La cuti-réaction faite immédiatement est trouvée le lendemain fortement positive.

Le 28 avril on injecte un demi-centimètre cube de vaccin.

Le 30 avril on pratique une deuxième injection d'un demi centimètre cube.

Le 2 mai une deuxième cuti-réaction est encore fortement positive.

On pratique une troisième injection de vaccin à la dose de trois quarts de centimètre cube.

Le 4 mai, on constate que les urines deviennent louches et contiennent des filaments et on pratique une quatrième injection de vaccin à la dose d'un centimètre cube.

Le 7 mai, cinquième injection de vaccin à la dose de 1 centimètre cube.

Le 12 mai, sixième injection de vaccin à la dose de 2 centimètres cubes.

Le 14 mai, septième injection de vaccin à la dose de 2 centimètres cubes.

Le 15 mai, on examine la goutte qui est peu abondante, mais renferme encore des gonocoques. *Les urines sont claires.*

Le 16 mai, une 3^e cuti-réaction est trouvée moins fortement positive que les précédentes. Le malade est mis aux lavages de permanganate pendant cinq jours.

Le 21 mai une 4^e cuti-réaction est très faiblement positive.

L'écoulement a disparu. Après lavage au nitrate et épreuve de la bière, il ne reparait pas. La culture de sperme ne donne pas de gonocoques.

EN RÉSUMÉ : Chez un malade atteint de gonococcie depuis trois semaines et présentant un écoulement abondant avec urines troubles, on constate une cuti-réaction fortement positive. Elle le demeure pendant une quinzaine de jours puis disparaît presque complètement au cours d'un traitement par le vaccin, complété par quelques lavages. Ce traitement entraîne la guérison complète de l'écoulement en moins d'un mois.

OBSERVATION 3043

Il s'agit d'un malade âgé de 20 ans, boucher, venu consulter le 15 avril 1929, présentant pour la première fois une urétrite, dont le début date de 15 jours.

A l'examen, on trouve une goutte abondante contenant des gonocoques, les urines sont troubles dans les deux verres.

La cuti-réaction faite immédiatement est trouvée le lendemain fortement positive. Une prise de sang pratiquée avant tout traitement, montre une réaction de fixation du complément faiblement positive (H4).

Le traitement par le vaccin est commencé à la dose d'un quart de centimètre cube.

Le 17 avril, deuxième injection de vaccin à la dose d'un demi-centimètre cube.

Le 19 avril, on remarque que les urines encore troubles dans le premier verre deviennent louches dans le deuxième verre ; troisième injection de vaccin à la dose de trois quarts de centimètre cube.

Le 22 avril, quatrième injection : 1 centimètre cube.

Le 24 avril, une 2^e cuti-réaction est trouvée presque négative. La réaction de fixation est devenue plus fortement positive (H₂). Cinquième injection de vaccin à la dose de 1 centimètre cube et demi.

Le 29 avril, sixième injection de vaccin à la dose de 2 centimètres cubes.

Le 1^{er} mai, les urines encore troubles dans le 1^{er} verre sont devenues claires dans le 2^e verre.

Le 5 mai, le malade fait un lavage antérieur au permanganate. Une prise de sang montre que la réaction de fixation est devenue nettement positive : Ho.

Le 10 mai, le malade revient au dispensaire faire un lavage au nitrate. Il ne présente plus désormais aucun écoulement.

Cette observation est intéressante pour plusieurs raisons :

Elle montre l'évolution de la cuti-réaction qui de positive devient négative sous l'influence du vaccin — tandis que l'écoulement décroît et que le malade guérit. De plus, la guérison a été obtenue presque exclusivement par le vaccin.

Enfin l'étude de la réaction de fixation montre son apparition progressive et régulière favorisée peut-être par la vaccinothérapie.

Nous reviendrons ultérieurement (1) sur les relations existant entre la cuti-réaction et la réaction de fixation. Nous pouvons signaler dès maintenant leur *indépendance relative*.

OBSERVATION 3163

Le malade âgé de 27 ans, mécanicien, vient consulter le 28 mai 1929, pour un écoulement datant de huit jours. Il a déjà présenté il y

(1) Voir chapitre IV, page 56.

a sept ou huit ans, une urétrite analogue, pour laquelle il a été soigné à Saint-Louis par des lavages.

A l'examen, on constate qu'il existe une goutte contenant des gonocoques. Les urines sont troubles dans les deux verres.

La cuti-réaction est nettement positive.

La réaction de fixation est négative (H8).

On fait une première injection de vaccin de un quart de centimètre cube.

Le 30 mai, les urines sont déjà moins troubles dans le deuxième verre : 1 centimètre cube de vaccin.

Le 1^{er} juin : des filaments apparaissent dans les urines qui sont claires dans le 2^e verre — un centimètre cube de vaccin.

Le 3 juin : quatrième injection de vaccin : 1 centimètre cube et demi.

Le 5 juin : une 2^e cuti-réaction se montre encore assez nettement positive.

La réaction de fixation est toujours négative.

On injecte un centimètre cube de vaccin.

Le 7 juin, les urines sont claires avec filaments. On fait une sixième injection de vaccin : 1 centimètre cube.

Le 11 juin, septième injection de vaccin de 1 centimètre cube et demi.

Le 13 juin, le malade vient faire un lavage antérieur, il ne présente plus d'écoulement. Les urines sont claires.

Le 19 juin, le malade revient consulter. Il a des urines claires et ne présente aucun écoulement. Il fait un lavage au nitrate. Revu depuis, il est resté guéri.

Cette observation montre encore l'influence favorable du traitement par le vaccin chez un malade ayant une cuti-réaction positive. D'autre part, on remarque que dès le début et pendant la première moitié du traitement, la réaction de fixation est demeurée négative, ce qui n'a pas empêché de voir l'urétrite disparaître en une quinzaine de jours. Il existe donc une *indépendance relative* entre la sensibilisation et l'apparition des anticorps spécifiques dans le sérum du malade.

Tous les malades ne viennent pas consulter aussi tardivement que les précédents et lorsqu'ils viennent avant la fin de la 1^{re} semaine on constate habituellement, comme nous

l'avons signalé, une cuti-réaction négative. Au cours du traitement on peut voir apparaître la cuti-réaction. Elle est habituellement *transitoire et disparaît en général quand l'urétrite est terminée.*

OBSERVATION 2834

Le malade, âgé de 22 ans, ingénieur, vient consulter le 30 janvier 1929, pour un écoulement, dont il s'est aperçu il y a trois jours. Ce malade a déjà présenté, en février 1926, un écoulement qui depuis le mois de mars est complètement tari, et paraissait cliniquement guéri.

A l'examen, on trouve une goutte peu abondante contenant de nombreux gonocoques. Les urines sont troubles dans le premier verre, louches dans le deuxième.

La cuti-réaction est négative. La réaction de fixation est presque complètement négative (H6).

Du 1^{er} au 18 février le malade reçoit huit injections de vaccin à doses croissantes de un quart de centimètre à trois centimètres cubes.

Le 20 février, les urines sont claires dans le 2^e verre, elles restent louches dans le premier.

La cuti-réaction est trouvée positive et la réaction de fixation est légèrement positive (H4).

Le 22 février, le malade reçoit encore deux centimètres cubes et demi de vaccin.

Le 24 février, trois centimètres cubes.

A partir du 26 février jusqu'au 8 mars le malade est obligé de s'absenter et cependant malgré l'absence de traitement l'amélioration persiste.

Le 11 mars la cuti-réaction est redevenue sensiblement négative tandis que la réaction de fixation est nettement positive.

Après huit lavages tout écoulement a disparu. Les urines sont redevenues claires. Les tests habituels n'ont pas fait réapparaître de gonocoques et le malade a pu être considéré comme guéri.

L'emploi de fortes doses de vaccin chez un malade présentant une cuti-réaction positive n'est pas toujours sans danger. Ce n'est d'ailleurs pas une pratique recommandable et si, dans le cas précédent, aucune complication n'est survenue, il n'en est pas toujours ainsi ; et nous en donnons pour exemple l'observation suivante :

OBSERVATION 2837

Le malade, âgé de 28 ans, plombier, s'est présenté au dispensaire le 1^{er} février 1929 pour une urétrite dont il s'est aperçu il y a trois jours et qui depuis la veille s'accompagne d'hématurie terminale. Dans ses antécédents il a présenté une urétrite compliquée d'orchite bilatérale, il y a six ans.

A l'examen on trouve une goutte abondante contenant de nombreux gonocoques, les urines sont troubles et sanglantes dans les deux verres.

La cuti réaction est négative ainsi que la réaction de fixation:

On injecte un quart de centimètre cube de vaccin.

Le 4 février, un demi-centimètre cube.

Le 7 février, un centimètre cube.

Le 11 février, les urines sont louches, ne contiennent plus de sang et des filaments apparaissent dans les urines ; on injecte encore un centimètre cube de vaccin.

Le 13 février une 2^e cuti-réaction se montre positive, la réaction de fixation est devenue elle aussi positive ; on injecte 1 centimètre cube et demi ; le malade fait une forte réaction.

Le 15 février le malade revient consulter. Ses urines sont redevenues troubles. Par une erreur de technique regrettable on injecte ce jour 2 centimètres cubes de vaccin.

Trois jours après, le 18 février, le malade revient consulter. Il présente une orchite gauche et une troisième cuti-réaction est trouvée, sensiblement nulle.

L'apparition de cette complication est certainement due à l'emploi d'une trop forte dose de vaccin chez un malade sensibilisé.

Nous ne continuerons pas à détailler l'observation de ce malade dont la guérison fut très difficile à obtenir ; le fait important à signaler étant le danger de manier le vaccin sans précaution au début d'une blennorragie chez certains malades sensibilisés.

EN RÉSUMÉ, dans les urétrites récentes on constate que la cuti-réaction apparaît, puis disparaît au cours de l'évolution de l'infection. La disparition rapide de la cuti-réaction coïncidant souvent avec une évolution favorable sous l'influence de la vaccinothérapie. Nous envisagerons ultérieu-

rement l'interprétation que l'on peut donner à ces constatations tant au point de vue de l'état d'allergie que de la conduite du traitement (1).

Dans les urétrites gonococciques subaiguës l'évolution de la cuti-réaction est en général analogue.

Voici le résumé d'une observation d'urétrite subaiguë :

OBSERVATION 2517

Le malade âgé de 26 ans, comptable, vient consulter le 6 octobre 1928 pour un écoulement datant de trois mois, traité par des injections de permanganate et l'ingestion de pilules de Santal.

L'examen montre une goutte peu abondante, mais contenant de nombreux gonocoques. Les urines sont troubles dans les deux verres. Le même jour le malade reçoit une première injection d'un quart de centimètre cube de vaccin.

Deux jours après on pratique une première cuti-réaction qui est le lendemain trouvée positive et on injecte un demi-centimètre cube de vaccin.

La 3^e injection est faite le 10 octobre à la dose de trois quarts de centimètre cube.

La 4^e injection est faite le 12 octobre à la dose de trois quarts de centimètre cube.

La 5^e injection est faite le 15 octobre à la dose de un centimètre cube.

Une deuxième cuti-réaction faite le 17 octobre se montre très faiblement positive.

Le malade reçoit encore deux injections de vaccin à la dose de un centimètre cube le 19 et le 22.

Une troisième cuti-réaction se montre alors complètement négative. En même temps on constate que les urines sont redevenues claires, sans filaments.

Le malade, suivi jusqu'au 8 novembre, a quitté le dispensaire complètement guéri.

Cette observation diffère des précédentes non seulement en raison de la *date tardive* à laquelle le malade est venu consulter mais aussi par l'évolution de la cuti-réaction. En effet chez ce malade dont l'urétrite traînait depuis trois

(1) Voir chapitre III, page 51.

mois nous avons vu la cuti-réaction positive 48 heures après une injection et l'on peut se demander si la sensibilisation de ce malade n'a pas été favorisée dans son apparition par la première injection. C'est là un point qui nous semble *très intéressant* tant au point de vue *théorique* que *pratique* et qu'il nous paraît naturel de rapprocher des constatations *cliniques* faites antérieurement par le docteur Demonchy et communiquées en juin 1919 à la Société de Biologie.

Il est possible, disait cet auteur, d'observer au déclin d'une blennorrhagie des « guérisons brusquées » sous l'influence des vaccins. *Celles-ci sont plus fréquentes chez les malades qui ont reçu, quelques jours avant, de petites doses (2 à 5 milligrammes) de vaccin gonococcique et en particulier d'auto-vaccin.*

Si l'on veut maintenant envisager dans une étude d'ensemble les premiers résultats fournis par la cuti-réaction au cours de l'évolution d'une urétrite aiguë ou subaiguë non compliquée, on constate que, d'abord négative, la cuti-réaction apparaît vers le 10^e jour. Si, à ce moment, l'évolution est favorable et en particulier s'il s'agit de malades traités par la vaccinothérapie, on voit la cuti-réaction demeurer quelques jours positive, puis diminuer d'intensité, devenir très faible ou même disparaître, tandis que le malade guérit.

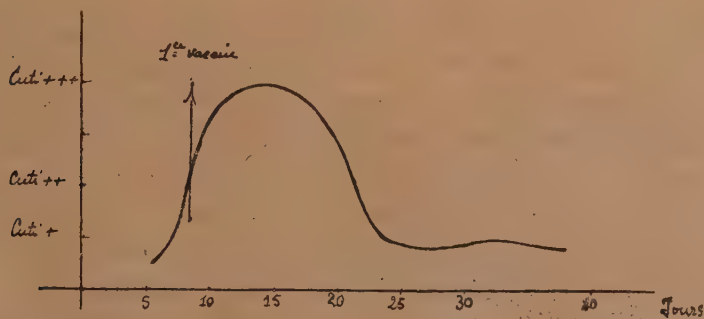


FIG. 1. — Evolution de la cuti-réaction à la toxine gonococcique au cours d'une urétrite aiguë traitée par la vaccinothérapie dès le 8^e jour.

Dans certains cas, rares d'ailleurs, au moins parmi nos observations, le malade peut conserver pendant quelque temps, après la guérison, une certaine sensibilité à la toxine gonococcique.

Si l'on traduit par un graphique l'évolution de la cuti-réaction dans une urétrite aboutissant rapidement à la guérison sous l'influence du vaccin, on obtient la courbe ci-dessus.

2°) Malades traités par des lavages.

Etant donné les excellents résultats obtenus dans le traitement de l'urétrite gonococcique par le vaccin du docteur Demonchy, nous n'employons que rarement, au dispensaire de la Ligue de Préservation Sociale, la méthode des grands lavages urétrovésicaux introduits par Janet en 1892 dans le traitement de l'urétrite gonococcique. Les lavages ne sont effectués en général qu'à la fin de l'écoulement.

Cependant, afin de rechercher l'évolution de la cuti-réaction dans des cas où le vaccin ne pouvait être considéré comme facteur de sensibilisation ou de désensibilisation, nous avons traité quelques-uns de nos malades par les lavages.

L'évolution de la cuti-réaction nous a semblé absolument analogue. La cuti-réaction apparaît dans les mêmes délais et lorsque l'urétrite évolue vers la guérison la cuti-réaction redevient en général négative vers la troisième semaine.

Lorsque les lavages ne donnent qu'une *lente amélioration*, il est intéressant de signaler que des doses faibles de vaccin peuvent entraîner la guérison. Aussi, dans l'observation suivante, le malade se plaignant de ne pas être amélioré par des lavages journaliers a été mis au traitement par le vaccin au 18^e jour de l'urétrite ; à ce moment, sa *cuti-réaction était positive* et la réaction de fixation commençait à le devenir (H4). A la suite de quatre injections de vaccin, la guérison est survenue rapidement.

OBSERVATION 2886

Le malade âgé de 23 ans, ajusteur, est venu consulter le 18 février 1929 pour un écoulement dont il s'est aperçu deux jours auparavant.

A l'examen il existe une goutte abondante contenant de nombreux gonocoques, les urines sont troubles dans les deux verres.

Une première cuti-réaction est trouvée légèrement positive.

Il est vraisemblable, étant donné l'aspect des urines, que l'apparition de l'écoulement était antérieure à la constatation faite par le malade.

La réaction de fixation est négative.

Le malade est mis aux lavages antérieurs, puis totaux, qu'il vient faire régulièrement chaque jour au dispensaire.

Le 22 février on fait une *deuxième cuti-réaction qui est trouvée légèrement positive*. La réaction de fixation commence à apparaître : H6.

Du 22 février au 1^{er} mars, le malade continue les lavages.

Le 1^{er} mars on note que les urines sont encore troubles dans le premier verre, louches dans le second, la réaction de fixation est devenue plus nette (H4).

Le malade continue les lavages.

Le 4 mars on pratique une *troisième cuti-réaction, celle-ci est trouvée positive* le 6 mars. A cette date, les urines étant redevenues très troubles, on modifie le traitement. Alors qu'antérieurement le malade n'avait fait que des lavages, on institue un traitement *mixte*, et on associe aux lavages des injections de vaccin.

Le 6 mars, première injection de vaccin, un quart de centimètre cube et lavage total.

Le 7 mars, lavage total : les urines sont troubles dans le premier verre, louches dans le second.

Le 8 mars, on pratique une 2^e injection de vaccin (un quart de centimètre cube) et un lavage total.

Le 9 mars, lavage total.

Le 11 mars, les urines sont claires dans les deux verres, on pratique une 3^e injection de vaccin (un quart de centimètre cube) et un lavage total.

Le 12 mars, 4^e injection de vaccin et lavage total.

Le malade fait encore 4 lavages totaux puis cesse tout traitement.

Après lavage au nitrate et épreuve de la bière, l'écoulement ne reparaît pas : une *quatrième cuti-réaction faite le 27 mars est trouvée presque négative*.

La réaction de fixation est encore trouvée positive le 2 avril et le 9 mai, mais comme nous le verrons la persistance d'une telle réaction

est de constatation courante pendant plusieurs mois après un traitement par le vaccin.

Cette observation, qui montre encore avec quelle rapidité agit le vaccin chez les malades sensibilisés, est un peu exceptionnelle dans les séries que nous possédons, car il est rare que nous employions cette méthode mixte de traitement.

Quelle que soit l'opinion que l'on puisse avoir du traitement d'attaque de l'urétrite aiguë, tous les auteurs sont d'accord pour constater qu'il vaut mieux alterner ces deux thérapeutiques, et si nous les avons associées, c'est qu'il s'agissait d'une urétrite datant déjà de plus de quinze jours.

Le traitement de certaines urétrites par les lavages nous a également permis de constater qu'il est des cas où l'urétrite reste une infection très limitée et ne s'accompagne pas de l'apparition d'une cuti-réaction positive et que d'ailleurs, dans ces cas, la réaction de fixation reste également négative. En voici un exemple :

OBSERVATION 3244

Le malade âgé de 23 ans, garçon d'office, vient consulter le 18 septembre 1929 pour un écoulement datant de 4 jours.

Il a reçu pour tout traitement une injection de permanganate.

A l'examen on trouve une goutte abondante, contenant de nombreux gonocoques ; les urines sont louches dans le premier verre, claires dans le 2^e.

La cuti-réaction faite le 18 septembre est trouvée négative.

La réaction de fixation est également négative.

Le malade est mis au traitement par les lavages au permanganate. D'abord lavages antérieurs à 10 centigrammes par litre, puis à 20 centigrammes ; puis des lavages totaux à doses croissantes, 10, 20, 30 centigrammes.

Le 27 septembre, les urines sont devenues claires dans les deux verres, les lavages sont continués jusqu'au 1^{er} octobre.

Il fait ensuite 2 lavages au nitrate, l'écoulement disparaît complètement.

Le 4 octobre, une 2^e cuti-réaction est faite et trouvée négative.

La réaction de fixation est également négative.

Ainsi, chez ce malade dont l'urétrite est restée très limitée, on n'observe *ni sensibilisation ni apparition d'anticorps* dans le sérum, et cependant *la guérison* est survenue très rapidement.

3°) Evolution de la cuti-réaction au cours des complications aiguës de la gonococcie.

Ainsi que nous l'avons signalé antérieurement, la cuti-réaction apparaît normalement vers le 10^e jour de l'infection gonococcique. Lorsque la maladie se complique d'orchite ou de prostatite, on pourrait penser que dans tous les cas on doit trouver une cuti-réaction positive. Il n'en est pas toujours ainsi et même lorsque la complication apparaît précocement dans les formes sévères d'infection gonococcique, il n'est pas exceptionnel d'observer une *cuti-réaction négative*. Il est alors très intéressant de constater que *sous l'influence de doses relativement faibles de vaccin* on peut voir la cuti-réaction apparaître, puis redevenir négative, tandis que le malade guérit sous l'influence de la vaccinothérapie.

L'observation suivante de prostatite aiguë est, à cet égard, particulièrement démonstrative.

OBSERVATION 2621

Le malade âgé de 58 ans, chauffeur, vient consulter le 9 novembre 1928 pour un écoulement urétral datant d'une quinzaine de jours. Il se plaint de douleurs à la fin de la miction et de douleurs périnéales très violentes.

A l'examen, on trouve une goutte assez abondante contenant de nombreux gonocoques, les urines sont très troubles dans les deux verres. Le toucher rectal permet de constater une augmentation totale du volume de la prostate qui est très douloureuse au palper et paraît un peu ramollie.

Une 1^{re} cuti-réaction est pratiquée le jour même, ainsi qu'une injection de un quart de centimètre cube de vaccin.

A la suite de cette injection, les douleurs périnéales augmentent, le malade est fatigué, févreux, il revient au dispensaire le 12, mais en raison de l'atteinte de l'état général on ne fait pas d'injection de vaccin.

Il revient consulter deux jours après. Il est encore fatigué, mais souffre un peu moins ; les urines ont changé d'aspect. Elles sont à peine louches dans le 1^{er} verre et sont devenues claires dans le deuxième ; une deuxième injection d'un quart de centimètre cube de vaccin est alors pratiquée. Elle occasionne une forte réaction locale et générale, mais deux jours après le 16 novembre, on constate une atténuation des douleurs, une diminution du volume de la prostate et d'autre part les urines sont devenues claires dans les deux verres et contiennent des grands filaments.

Ce même jour on pratique une 2^e cuti-réaction ; elle se montre le lendemain fortement positive.

Le 19, les urines restent claires avec filaments, l'état local et général est très amélioré, on fait une 3^e injection de vaccin, qui ne donne qu'une réaction modérée.

Le 21, on pratique une 3^e cuti-réaction qui se montre encore positive.

Le 26, une 4^e injection de vaccin de un quart de centimètre cube est pratiquée ; tous les phénomènes inflammatoires ont disparu, les urines sont devenues claires.

Le 30, une 4^e cuti-réaction se montre faiblement positive.

Le 1^{er} décembre, quelques filaments réapparaissent dans les urines, on fait une 5^e injection de vaccin de un quart de centimètre cube qui est bien tolérée.

A partir de cette date, l'état du malade s'améliore chaque jour, sa prostate reprend peu à peu sa consistance normale.

Mis aux lavages de permanganate, son écoulement cesse et le malade quitte le dispensaire le 20 décembre, cliniquement guéri.

Cette observation nous permet d'insister encore sur l'importance de la surveillance des réactions de chaque malade après chaque injection de vaccin. Si l'on avait de parti pris augmenté les doses de vaccin après chaque injection, comme on le fait bien souvent, on aurait pu compliquer gravement l'évolution de l'infection gonococcique chez ce malade que les deux premières doses de vaccin avaient sensibilisé comme le montre l'apparition de la cuti-réaction.

Au contraire, en employant des doses faibles, mais suffi-

santes, étant donné la concentration des vaccins employés, l'amélioration a été rapide.

Il est à noter également qu'il s'est fait une accoutumance rapide de l'organisme aux injections de vaccin, tandis que l'on voyait diminuer l'intensité de la cuti-réaction.

LE RHUMATISME GONOCOCCIQUE peut également apparaître précocement au cours de l'infection gonococcique et, dans ce cas, on ne trouve pas toujours chez ces malades une cuti-réaction positive. Il est parfois possible, comme dans l'observation précédente, de faire apparaître cette réaction par l'injection de petites doses de vaccin qui sont suivies *immédiatement* d'une sensibilisation qu'extériorise l'apparition de la *cuti-réaction*. Nous en donnerons pour exemple l'observation suivante :

OBSERVATION

Mme G..., 48 ans, repasseuse, est entrée le 14 septembre 1929, à l'Hôpital Cochin, dans le service du Professeur Achard, pour une arthrite gonococcique du poignet droit.

Le début de cette arthrite datait d'une dizaine de jours. Il avait été très brusque. La malade disait qu'elle avait été prise subitement le 2 septembre, de douleurs articulaires extrêmement vives au cours de son travail.

Ces douleurs siégeaient au niveau des deux poignets et des deux tibio-tarsiennes ; elles obligèrent la malade à quitter immédiatement son travail. Elle rentra chez elle péniblement, souffrant d'une courbature lombaire, accusant des frissons peu intenses, mais répétés. Il est probable qu'elle fit de la fièvre, mais la température n'a pas été prise.

Ces douleurs s'accompagnèrent de céphalée et d'anorexie.

Pendant la nuit, les douleurs augmentèrent et le lendemain au réveil, la malade constatait elle-même un gonflement de la main et de l'avant-bras droit, remontant jusqu'au dessus du pli du coude ; et s'accompagnant de rougeur et de chaleur.

Par contre, les douleurs au niveau des autres articulations avaient complètement disparu.

La malade fit appeler un médecin qui commença aussitôt un traitement par le vaccin antigonococcique, malgré l'absence de tout signe apparent de blennorragie génito-urinaire, étant donné la netteté des

signes cliniques, et la malade reçut cinq injections de vaccin pendant les dix jours qui précéderent son entrée à l'hôpital.

A l'entrée, on constatait l'existence d'une arthrite pseudo-phlegmo-neuse du poignet droit. L'œdème infiltrait la main, la face dorsale du poignet, l'avant-bras, et dépassait le pli du coude gagnant la moitié inférieure de l'avant-bras. Les téguments étaient d'une coloration blanc rosée et à la palpation on notait une élévation nette de la température locale.

L'impotence fonctionnelle de l'avant-bras et de la main était absolue, la moindre tentative de mobilisation était impossible en raison de la douleur extrêmement vive.

Il n'existait pas d'adénopathie axillaire.

L'examen des autres appareils ne décelait aucun autre symptôme pathologique.

La température était à 37°6.

En présence de ces symptômes, le diagnostic d'arthrite gonococcique est confirmé et l'on pratique chez cette malade une cuti-réaction le 18 septembre, celle-ci se montre 48 heures après sensiblement négative.

Le 20 septembre, on injecte un quart de centimètre cube de vaccin Demonchy (Série 101). Cette injection ne détermine aucune réaction générale, mais seulement une réaction locale assez importante.

Le 22 septembre, 48 heures après cette injection, on pratique une deuxième cuti-réaction qui se montre nettement positive.

Le 23 septembre, 2^e injection de vaccin à la même dose, un quart de centimètre cube. Il ne se produit aucune réaction générale, cependant une amélioration nette se manifeste, l'œdème de l'avant-bras diminue, les douleurs s'atténuent et la malade se trouve très améliorée.

Le 25 septembre une 3^e cuti-réaction se montre moins fortement positive que la précédente.

Le 26 septembre, 3^e injection de vaccin à la dose d'un demi centimètre cube.

Le 30 septembre, 4^e injection de vaccin à la dose de 1 centimètre cube.

Ces injections sont très bien supportées et la température reste normale.

L'amélioration est continue et régulière. Les téguments perdent leur aspect inflammatoire ; l'œdème diminue chaque jour, les douleurs deviennent peu intenses.

Le 2 octobre, une 4^e cuti-réaction est redevenue presque complètement négative.

Le 3, puis le 5 octobre, on pratique encore deux injections de vaccin à la dose d'un centimètre cube et demi.

L'amélioration se poursuit régulièrement et la malade récupère quelques mouvements de flexion et d'extension du poignet.

Le 7 octobre, une 5^e *cuti-réaction* est redevenue négative.

Le 8 octobre, on injecte encore un centimètre cube de vaccin.

Le 10 octobre, on note que les douleurs ont complètement disparu, tous les mouvements passifs sont possibles, bien qu'encore limités. L'exploration de la motilité permet de percevoir de gros craquements articulaires. La motilité active est encore réduite ; il existe une certaine amyotrophie de l'avant-bras droit.

Une intra-dermo-réaction, faite le 11 octobre, s'est montrée encore fortement positive.

La malade, qui a quitté le service le 13 octobre, revient depuis cette date suivre le traitement physiothérapique. Elle est très améliorée et ne présente plus que des séquelles minimales.

Ainsi, au cours d'un rhumatisme gonococcique du poignet ayant revêtu une allure pseudo-phlegmoneuse, nous avons constaté, malgré le traitement fait avant l'arrivée de la malade à l'hôpital, une *cuti-réaction* négative.

A la suite de la première injection de vaccin Demonchy, la *cuti-réaction* est apparue. Elle est demeurée positive un temps très court. On a, en effet, injecté des doses croissantes de vaccin qui ont amené une *désensibilisation rapide*. Cependant, après la série de 7 injections, il demeurait encore une *intradermoréaction positive* montrant la persistance d'un certain degré d'allergie.

En résumé :

1°) La *cuti-réaction* à la toxine gonococcique est positive à partir du 10^e jour (en moyenne) de l'infection gonococcique. Et elle reste positive un temps variable selon le traitement. Elle semble, en particulier, négativée précocement par la vaccinothérapie. Lorsque celle-ci a été instituée très près du début, il est difficile de mettre en évidence la *cuti-réaction* dont l'existence est alors très transitoire et persiste rarement au-delà du 12^e jour.

2°) La *cuti-réaction* est négative.

a) Au cours de la première semaine de la maladie. Chez

tout malade neuf ou guéri complètement d'une atteinte antérieure.

b) *A partir de la troisième semaine* chez les malades dont l'infection évolue vers la guérison.

3°) *La cuti-réaction peut être négative.*

a) Dans les cas *bénins* où l'infection gonococcique reste très limitée.

b) Dans les *cas anciens* où l'infection s'est secondairement localisée (littrite, infiltration limitée de l'urètre postérieur) et dans lesquels les conditions anatomiques peuvent expliquer l'existence d'une cuti-réaction négative.

c) Dans les *infections gonococciques à évolution sévère avec complications précoces*. Il est d'ailleurs possible comme nous l'avons signalé, de faire apparaître la cuti-réaction sous l'influence de la vaccinothérapie et de faire bénéficier ensuite les malades d'un traitement spécifique.

CHAPITRE II

Etude de l'Intradermo Réaction à la Toxine Gonococcique

Malgré les résultats discordants et dans l'ensemble défavorables obtenus par les différents auteurs qui ont étudié l'intra-dermo-réaction, nous avons essayé de reprendre ces recherches en nous basant toujours sur l'intérêt biologique de la méthode plutôt que sur sa valeur diagnostique.

A. CHOIX DE L'ANTIGÈNE

Nous nous sommes servis comme antigène de l'*autolysat* qui nous avait servi au cours de nos recherches sur la cuti-réaction. D'abord employé pur, cet antigène s'est révélé trop toxique pour être injecté intradermique. Injecté à la dose de un ou deux dixièmes de centimètre cube chez des sujets atteints d'urétrite, au 10^e jour il donnait des réactions inflammatoires pseudo-phlegmoneuses entraînant une sensation de tension douloureuse et une élévation thermique importante.

Nous avons donc employé dans nos recherches l'autolysat dilué au 1/10^e en eau distillée.

Nous rappellerons que ce lysat a été préparé de telle façon qu'un cmc. corresponde à la lyse en eau distillée de un

centigramme de gonocoques, c'est-à-dire à 25 milliards de germes.

B. TECHNIQUE DE L'INTRA-DERMO-RÉACTION

Elle est la même que celle faite pour rechercher la réaction de Schick ou de Dick.

Après asepsie de la face externe du bras, on injecte avec une seringue en verre de 1 cmc. exactement graduée en dixièmes de cmc. et munie d'une aiguille spéciale à biseau fin et très court un dixième de centimètre de lysat dilué au $1/10^e$ dans l'épaisseur du derme.

L'injection doit être faite lentement afin que le liquide ne pénètre pas sous le derme et d'autre part l'injection étant un peu douloureuse par la distension dermique qu'elle provoque, il est nécessaire que l'injection soit lente pour ne pas déterminer de mouvement brusque du malade qui ferait déplacer l'aiguille. Lorsque l'injection a été bien faite *il se forme une petite papule blanche* au niveau de laquelle l'épiderme distendu prend souvent l'aspect en pelure d'orange.

Après l'injection il est fréquent de noter dans les heures qui suivent, une légère rougeur diffuse autour de la papule. Cette réaction transitoire n'a aucune valeur, elle ne doit pas être confondue avec la réaction vraie qui apparaît seulement 24 à 36 heures après l'injection intradermique.

C. LECTURE DES RÉSULTATS DE L'INTRA-DERMO-RÉACTION

Chez les sujets sains, l'injection intradermique ne donne aucune réaction locale ou générale. Il existe seulement le lendemain et le surlendemain une petite papule rouge violacée qui correspond au point d'injection du lysat. Mais il n'existe alentour aucune réaction inflammatoire.

Chez les malades gonococciques, lorsque la réaction est positive, elle est caractérisée par l'existence autour du point

d'injection d'une zone érythémateuse présentant au moins trois centimètres de diamètre. Cette zone est non seulement rouge mais encore plus ou moins infiltrée ; douloureuse spontanément ou à la palpation. La réaction peut s'accompagner de fièvre passagère. Lorsque la réaction est très intense, il peut se former un gros placard œdémateux avec infiltration très étendue des téguments environnants. Cet aspect spécial est quelquefois dû au passage sous le derme d'une goutte de l'autolysat gonococcique. Il vient confirmer la réponse positive donnée par l'intradermo, car une telle réaction n'existe pas chez les sujets normaux à la suite de l'injection sous-cutanée d'une dose minime d'autolysat. L'intensité de cette réaction et les douleurs qu'elle provoque doivent cependant faire éviter le passage de l'autolysat sous le derme et faire injecter l'autolysat uniquement dans le derme.

D. PRATIQUE DE L'INTRA-DERMO-RÉACTION

Etant donné que nous ne possédons pour juger cette réaction qu'une expérimentation de quelques mois, nous avons associé la cuti-réaction à l'intra-dermo-réaction pour mieux interpréter ses résultats.

L'association des deux méthodes nous a permis de constater les faits suivants.

E. RÉSULTATS FOURNIS PAR LA PRATIQUE DE L'INTRA-DERMO-RÉACTION

Les résultats positifs se rencontrent dans les urétrites aiguës, à partir de la fin de la première semaine de la maladie. Ils semblent un peu plus précoces que ceux fournis par la cuti-réaction.

A partir de la deuxième semaine, ces deux réactions évoluent dans le même sens, mais ultérieurement tandis que la

cuti-réaction s'atténue puis disparaît rapidement, on peut voir persister un certain temps une intra-dermo-réaction atténuée. Et même chez des malades cliniquement guéris de leur atteinte gonococcique, dont la réaction de fixation est redevenue négative, on peut voir persister l'intradermo-réaction. Nous ne pouvons dire actuellement au bout de combien de temps cette réaction disparaît car parmi les malades que nous avons suivis, nous avons, chez certains, vu disparaître toute réaction humorale et cutanée alors que chez d'autres la réaction cutanée persiste encore.

Au cours des urétrites subaiguës ou chroniques, il est possible, dans un certain nombre de cas, de mettre en évidence une *intra-dermo-réaction positive*. Mais le fait ne nous semble pas, jusqu'à présent, d'une fréquence beaucoup plus grande qu'on ne le constate au moyen de la cuti-réaction — l'étude comparative ne pouvant être faite que sur un très grand nombre d'observations, nous ne formulerons pas de conclusions définitives. Cependant nous rappellerons que parmi les causes qui peuvent expliquer l'absence de sensibilisation du malade, la nature des lésions anatomiques est un fait fréquent et il est probable que ces conditions ne peuvent pas mieux permettre l'apparition d'une intra-dermo-réaction que d'une cuti-réaction.

CHAPITRE III

Interprétation des résultats obtenus par la Cuti et l'Intradermo Réaction à la Toxine Gonococcique

Les constatations précédentes montrent la diversité des réponses que l'on peut obtenir chez des sujets atteints d'infection gonococcique. Elles expliquent aisément comment de nombreux expérimentateurs ont pu dénier tout intérêt à ces recherches. Les réponses obtenues ne peuvent, en effet, permettre d'affirmer à elles seules qu'un malade soit atteint ou non d'une infection gonococcique, puisque des réponses négatives sont fréquentes dans de nombreux cas où l'infection est manifeste. *La valeur diagnostique de ces méthodes est donc minime*, mais ce n'est pas là, croyons-nous, l'intérêt du problème.

Constater qu'un malade présente une réaction cutanée (cuti-réaction ou intra-dermo) *positive signifie qu'il est en état d'allergie*, c'est-à-dire qu'il est sensibilisé à l'antigène gonococcique, le mot sensibilisation n'impliquant rien d'autre que l'état particulier dans lequel se trouve le sujet sans préjuger de la nature de cette sensibilisation.

Ce fait a pour nous une grosse importance tant au point de vue théorique qu'au point de vue thérapeutique.

Les recherches que nous avons faites nous ont montré que chez la grande majorité des malades atteints d'infection

gonococcique, il est possible, à partir de la deuxième semaine de la maladie, de mettre en évidence une sensibilisation spécifique. Une cuti ou une intradermoréaction faite avec un lysat polyvalent se montre, en effet, généralement positive.

Ce symptôme nous semble *favorable* et témoigne d'une bonne défense de l'organisme.

Il faut rappeler cependant que des infections limitées peuvent ne jamais s'accompagner de sensibilisation et cependant guérir. Nous verrons d'ailleurs que dans ces cas la réaction de fixation ne devient généralement pas positive.

D'autre part, l'existence d'une cuti-réaction négative dans les délais habituels semble défavorable et se voit en particulier dans un certain nombre de cas précocement compliqués.

A mesure que l'infection évolue, le malade se *désensibilise* plus ou moins rapidement et nous avons déjà vu combien cette *désensibilisation* peut être rapide lorsque le malade est traité par la vaccinothérapie.

Cependant, il n'est pas exceptionnel de voir un malade traité et amélioré ou même guéri par la vaccinothérapie, recouvrer une *certaine sensibilité* à l'antigène gonococcique. Cette allergie étant de durée variable selon les sujets.

En dehors de l'intérêt théorique de cette notion de sensibilité, nous pensons que la cuti-réaction ou l'intradermoréaction peuvent aider dans certains cas à préciser un *diagnostic de rechute ou de réinfection* chez un ancien blennorragien. En effet, la date d'apparition assez fixe de ces réactions permet, si l'on ne met pas en œuvre immédiatement le traitement vaccinothérapique, de savoir si l'écoulement que présente le malade, est récent ou ancien. Encore faut-il compléter cette recherche par un examen du canal pour rechercher la littrite et par un examen de sang qui, à cette période, doit donner, s'il s'agit d'une infection nouvelle, une réaction de fixation négative.

Telles sont les constatations que l'on peut faire à une

première analyse de nos observations. Mais, plus intéressantes encore sont les *variations des réactions allergiques chez un sujet déterminé*.

Lorsque l'infection gonococcique reste limitée à l'urètre, quel que soit le mode de traitement, l'évolution de la cuti ou de l'intradermo-réaction est schématique.

Après une phase d'augmentation, elle demeure positive pendant une dizaine de jours puis devient négative ou reste faiblement positive, alors que l'évolution se poursuit vers la guérison.

Que traduit cette évolution ?

Il nous semble qu'elle extériorise tout d'abord une *hypersensibilité* de l'organisme, lequel se défend seul ou grâce aux antigènes qui lui sont adjoints par la vaccinothérapie.

Puis, l'organisme se désensibilise, redevient indifférent au moins en apparence. Il ne manifeste plus son état d'allergie que par une intradermo ou une cuti-réaction faiblement positive. Mais, à cette période, tout symptôme humoral n'a pas disparu et il persiste encore pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, des sensibilisatrices spécifiques comme le montre l'étude de la réaction de fixation.

Cette évolution schématique est fréquente, mais elle est loin d'être la seule qu'on puisse observer.

Si l'on excepte les cas bénins dans lesquels l'infection reste localisée et n'entraîne pas de modifications humorales, l'absence d'une cuti-réaction positive au cours d'une infection gonococcique aiguë nous semble *défavorable* ; l'organisme reste indifférent, il ne se défend pas, il ne se sensibilise pas et l'on peut voir des complications apparaître : orchite, prostatite, rhumatisme. *Il est alors possible*, comme nous l'avons signalé, de *stimuler le processus de défense* par des injections prudemment dosées de vaccin spécifique et de faire apparaître un état d'allergie. Etat qui va permettre au malade de bénéficier au maximum de la continuation de la vaccinothérapie et qui permet d'obtenir parfois à ce moment des *résultats inespérés*.

Passé le premier mois, il est possible de rencontrer encore des sujets dont l'infection gonococcique ne cède pas aux traitements usuels. La constatation, chez ces sujets, d'une *cuti-réaction positive* nous semble un symptôme favorable. L'institution d'un traitement par le vaccin permet d'obtenir des résultats définitifs avec une rapidité tout à fait remarquable.

Au cours de la blennorrhagie chronique, la présence d'une cuti ou d'une intradermo-réaction négative est fréquente, bien que les malades présentent encore souvent des gonocoques dans leurs sécrétions, mais dans ces cas, il s'agit, dans nombre d'observations, d'infections localisées : littrite, infection localisée à l'urètre postérieur, et l'on conçoit que ces lésions anatomiquement limitées puissent être sans retentissement suffisant sur l'organisme pour provoquer une réaction cutanée positive. Il en est de même vraisemblablement dans certains cas de rhumatisme gonococcique à évolution subaiguë ou chronique.

Avant de terminer le chapitre des réactions cutanées allergiques au cours de l'infection gonococcique, il nous faut insister sur le fait que la cuti et l'intradermoréaction ne sont qu'une *extériorisation* très grossière des modifications humorales et tissulaires dues à l'infection gonococcique. Cette extériorisation peut se montrer nette dans un certain nombre de cas que nous avons étudiés, mais *l'absence de réaction ne doit pas faire nier l'existence de toute allergie*, car nous n'explorons par les tests cutanés qu'une *certaine étendue de la gamme allergique*, de même que notre œil, ne perçoit que certaines radiations.

Le *degré d'allergie* est donc un facteur que nous n'apprécions que d'une façon très primitive, et c'est ce qui nous rend difficile l'interprétation de certains faits.

L'étude de l'intradermoréaction nous permettra peut-être en faisant varier les concentrations de l'antigène injecté,

de préciser certaines limites de l'état allergique, et nous poursuivons nos recherches dans ce sens.

Nous ne regrettons cependant pas d'avoir commencé cette étude en prenant comme technique première la cuti-réaction, méthode moins sensible, mais qui, par le petit nombre de ses résultats positifs, nous a permis de trouver tout au moins dans ses grandes lignes, une interprétation que nous croyons exacte de l'allergie gonococcique.

De plus, s'il est encore trop tôt pour faire un choix entre ces deux méthodes, on peut cependant penser que la cuti-réaction, de technique plus simple, pourrait être employée dans la majorité des cas, alors que l'intradermoréaction, de technique moins aisée, d'interprétation plus délicate, servirait à préciser l'état d'allergie en-deçà et au-delà des limites de la cuti-réaction.

CHAPITRE IV

Relations entre l'Etat Allergique et l'apparition des anticorps spécifiques dans la Gonococcie

Les malades que nous avons suivis étaient pour la grande majorité en traitement au dispensaire de la Ligue de Préservation Sociale. Dès leur arrivée et au cours de leur traitement, il leur est fait systématiquement depuis cette année des prises de sang, afin de rechercher la réaction de fixation du complément selon la technique de Bordet-Gengou, appliquée pour la première fois au gonocoque par Muller et Oppenheim en 1906. Cette réaction fut ensuite étudiée par Brück, puis par Schwartz et Mac Neil, qui perfectionnèrent sa technique et montrèrent l'intérêt d'utiliser un antigène polyvalent.

En France et à l'Etranger, de nombreux travaux ont été faits, depuis, sur la valeur de la réaction de fixation et tous les auteurs sont d'accord pour lui attribuer *une valeur diagnostique* considérable.

Parmi les travaux récents, nous mentionnerons seulement ceux de Rubinstein et Gauran, de Jausion et Diot et les thèses récentes de Thouvenet et de Dombray, dans lesquelles se trouvent décrits l'historique de la question et les différentes techniques de la réaction.

Nous nous bornerons à rappeler leurs conclusions qui vont nous permettre d'établir une comparaison entre l'apparition des anticorps spécifiques et l'état *allergique* du sujet.

D'après Rubinstein, « les sérums non gonococciques expérimentés ont donné des résultats négatifs, sauf les cas de sérums syphilitiques avec Bordet-Wassermann positifs qui, quinze fois sur cinquante, ont donné un résultat positif en l'absence de blennorrhagie ».

« Les urétrites aiguës ne commencent à donner un résultat positif que trois semaines après le début de l'écoulement. En présence de complications, la recherche de la réaction de fixation donne un pourcentage très considérable.

La réaction est positive :

Dans 72 % des cas d'urétrite ;

Dans 92 % des cas d'arthrite ;

Dans 87 % des cas d'épididymite.

Dans 76 % des cas de salpingite.

Elle persiste positive six semaines après la guérison clinique, puis devient négative, si tout foyer gonococcique a disparu. Le traitement par le vaccin peut donner à lui seul une réaction positive qui s'établit en général douze jours après la première piqure et qui persiste 4 à 6 semaines après la dernière. »

Dombray dans sa thèse attribue à la réaction de fixation de l'alexine une valeur encore plus considérable et ses conclusions sont en résumé les suivantes :

La réaction effectuée selon la technique de Lasseur présente une grande valeur à cause de sa *spécificité quasi absolue* et, en particulier, chez les syphilitiques ne présentant pas d'infection gonococcique, elle a toujours été négative.

C'est de plus une réaction *très sensible* par laquelle cet auteur a pu mettre en évidence les anticorps gonococciques à partir du huitième jour, quelquefois même dès le quatrième jour de l'infection.

Le pourcentage des résultats positifs dans les différentes localisations et complications de la gonococcie serait d'après cet auteur de 99 %.

Dombray ajoute enfin qu'il ne semble pas exister de correspondance entre les quantités d'alexine et la localisation de l'infection. Les résultats obtenus par la recherche de la réaction de fixation chez nos malades confirment les travaux précédents.

Nous insisterons seulement sur le fait que nos malades étant soumis, en cas d'infection aiguë, à la vaccinothérapie dès le début de la maladie, les résultats positifs de la réaction de fixation semblent dans l'urétrite aiguë obtenus de façon plus précoce que ne le signale Rubinstein. Ce fait est dû, vraisemblablement, à l'introduction supplémentaire d'antigènes apportés par le vaccin. Celui-ci pouvant, comme nous l'avons déjà signalé, donner à lui seul une réaction positive.

D'autre part, les examens de sang faits aux différentes étapes de l'infection ont montré une persistance plus longue de la réaction de fixation chez les malades traités par le vaccin du Docteur Demonchy, que ne le faisaient prévoir les statistiques précédentes.

C'est seulement trois à quatre mois en moyenne après la guérison clinique que la réaction devient négative. Etant donné la difficulté d'affirmer la guérison de la gonococcie par les seuls examens cliniques, nous avons l'habitude de faire, tous les mois ou tous les deux mois, un examen de sang avant de donner aux malades cliniquement guéris ce test de guérison. Si l'infection gonococcique n'est plus en évolution la réaction s'atténue progressivement et finit par devenir négative.

Avant de terminer, il nous faut insister sur ce fait que dans certaines affections gonococciques où la localisation à l'urètre est bénigne et évolue en quelques jours, la réaction de fixation n'apparaît pas.

Enfin, malgré toute la valeur de la réaction de fixation, il

ne nous paraît pas prudent de se baser seulement sur une réaction biologique négative pour affirmer une guérison absolue. Il se peut, en effet, qu'une réaction positive caractérise essentiellement des foyers gonococciques en activité. Aussi avant d'affirmer à un malade qu'il est complètement guéri ne suffit-il pas d'examiner son sang. Il nous paraît indispensable de compléter l'examen clinique par une urétroscopie ; car si les lésions limitées d'une urétrite abortive ne déterminent pas l'apparition d'anticorps, l'enkystement secondaire de gonocoques dans l'urètre antérieur est peut-être capable de coïncider avec une réaction négative.

Il s'agit là d'une question non encore résolue mais le problème est intéressant à soulever car nombre d'infections utéro salpingiennes de la femme résultent d'une contamination par une gonococcie de l'homme demeurée discrète et latente.

Connaissant ainsi par nos propres observations toute la valeur diagnostique de la réaction de fixation nous avons effectué chez un certain nombre de malades une étude comparée des réactions cutanées (cuti ou intradermo réaction) et de la réaction de fixation. Il n'existe pas de concordance entre ces deux méthodes biologiques et le seul point qui soit commun est la date d'apparition des deux réactions.

Nous avons déjà insisté à plusieurs reprises sur la date d'apparition de la cuti et de l'intradermo-réaction dans l'infection gonococcique. Elle se place en moyenne vers le 10^e jour de la maladie. Or, nous avons constaté que c'est vers la même date que la réaction de fixation commence à devenir positive. Elle ne le devient d'ailleurs complètement que vers le 15^e ou 20^e jour de la maladie. *Il existe donc un léger décalage entre ces deux réactions. La réaction cutanée précédant de quelques jours l'apparition de la réaction de fixation.*

Lorsque l'urétrite aiguë évolue vers la guérison, on voit la réaction de fixation se maintenir positive pendant une vingtaine de jours, puis décroître lentement.

La persistance de la réaction atteint d'ailleurs plusieurs mois chez les malades traités par le vaccin du Docteur Demonchy.

Dans les cas ayant évolué favorablement, l'allure générale des deux courbes est la suivante ;

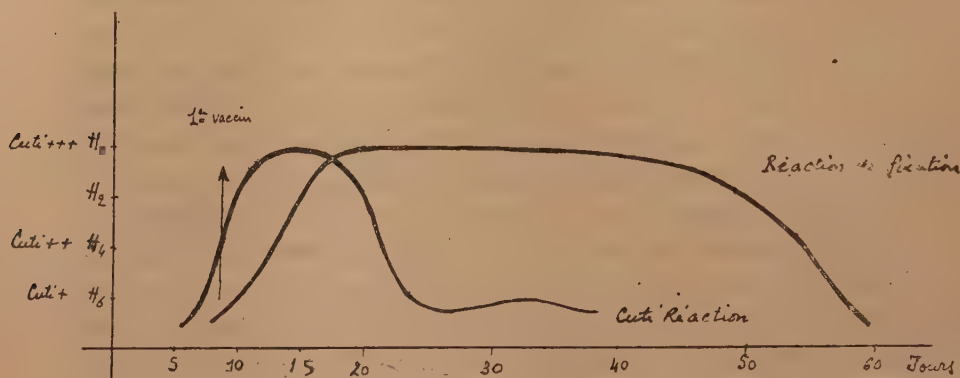


FIG. 2. — Courbes de la cuti-réaction et de la réaction de fixation au cours d'une uréthrite aiguë traitée par la vaccinothérapie dès le 8^e jour.

On remarquera que :

Le maximum de la cuti-réaction ne se maintient pas au delà du 20^e jour chez les malades venus consulter à la fin de la première semaine et mis aussitôt au traitement vaccinothérapique. Après cessation du traitement par le vaccin, la cuti-réaction peut disparaître définitivement ou bien reparaître et présenter encore pendant quelque temps une certaine intensité ; le malade conservant une certaine sensibilité aux injections d'antigène spécifique, sensibilité que l'intradermo-réaction permet de mettre aisément en évidence.

Dans les cas bénins où l'infection est abortive, cuti-réaction, intradermo-réaction et réaction de fixation restent négatives.

Dans certains cas graves ou compliqués, la cuti et l'intradermo-réaction peuvent rester négatives tandis que la réaction de fixation devient positive.

Le malade est anergique vis-à-vis de l'infection gonococcique.

Chez les malades cliniquement guéris, même lorsque la réaction de fixation est redevenue négative, il peut persister un certain degré d'allergie.

Il n'entre pas dans le cadre de notre travail d'insister plus longtemps sur la réaction de fixation. Il nous a paru cependant intéressant de montrer l'indépendance de ces deux réactions biologiques.

La possibilité d'observer des réactions dissociées montre l'intérêt d'employer conjuguées ces réactions en présence d'un malade aigu ou chronique ou d'un sujet qui vient consulter pour savoir s'il est complètement guéri, et ne peut plus être contagieux.

Chacune possède une certaine valeur :

Valeur « diagnostic ». — C'est la Réaction de fixation.

Valeur « pronostic ». — C'est la Cuti et l'Intradermo-réaction qui permettent chez un malade donné de juger de son état de défense contre l'infection. De plus, elles possèdent une valeur thérapeutique, puisque la connaissance de l'état d'allergie vient nous guider dans la thérapeutique spécifique de la gonococcie.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches Expérimentales ⁽¹⁾

Nous avons signalé dans le chapitre précédent que la réaction de fixation se maintenait positive pendant plusieurs semaines ou même plusieurs mois après la guérison clinique et nous avons été frappés par la persistance de la réaction chez les malades traités par le vaccin que nous utilisons au dispensaire de la Ligue.

Etant donné la forte concentration de ce vaccin nous avons cherché à vérifier si seule la quantité d'antigène intervenait dans l'apparition de la réaction, son intensité et sa persistance — ou bien si la répétition des injections était le facteur primordial.

Dans une première série d'expériences, nous avons injecté à différents lapins des doses de plus en plus élevées d'un même vaccin et nous avons étudié les variations de la réaction de fixation en prélevant le sang autant que possible tous les huit jours.

Le 1^{er} groupe de lapins est composé de trois animaux de poids sensiblement égal : 2 kg. 750.

(1) Nous adressons ici tous nos remerciements à notre ami Jean Girard pour la précieuse collaboration qu'il n'a cessé de nous donner au cours de ces recherches.

Un 1^{er} examen de sang fait le 9 avril 1929 montre que la réaction de fixation est négative (H8) chez les trois animaux.

Le 17 avril. On injecte sous la peau un quart de centimètre cube de vaccin à chacun d'eux.

Le 24 avril. Sept jours après l'injection, l'examen du sang montre que chez deux d'entre eux la réaction est déjà nettement positive (H2), le troisième est resté négatif. Le 1^{er} mai, 14 jours après l'injection, la réaction est encore nettement positive, H2 chez les deux lapins ayant déjà réagi. Le troisième donne une réaction très faiblement positive, H6.

Le 8 mai. 21 jours après l'injection, la réaction décroît chez les deux premiers, où elle n'est plus que faiblement positive (H6). Elle est, par contre, plus nette chez le troisième qui a réagi plus lentement (H5).

Le 16 mai. La réaction est devenue négative chez les deux premiers animaux (H8) ; elle diminue et n'est plus que faiblement positive chez le troisième (H6).

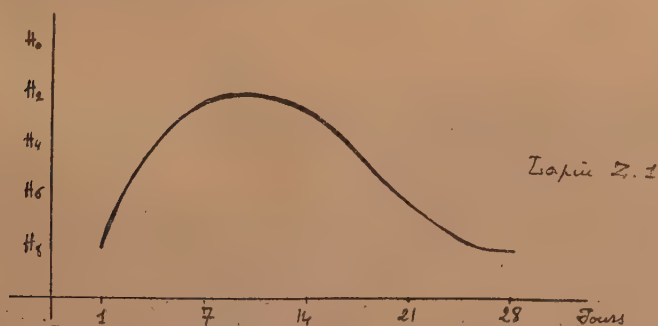


FIG. 3. — Courbe de la réaction de fixation du complément chez le lapin après une injection de un quart de centimètre cube de vaccin Demonchy (série 101).

Lapin Z. 1.

2^e groupe de lapins : 4 lapins de 2 k. 500.

L'examen de sang prélevé le 1^{er} mai avant toute injection donne les résultats suivants :

Lapin M. N. 2 H7

» M. T. 2 H7

Lapin B. 2 H6

» Z. 2 H7

Le 8 mai. Injection de un demi centimètre cube de vaccin (série 101) aux 4 lapins.

Le 15 mai. 7 jours après l'injection, on obtient les résultats suivants :

Lapin M. N. 2 H4

» M. T. 2 H4

Lapin B. 2 H2

» Z. 2 H2

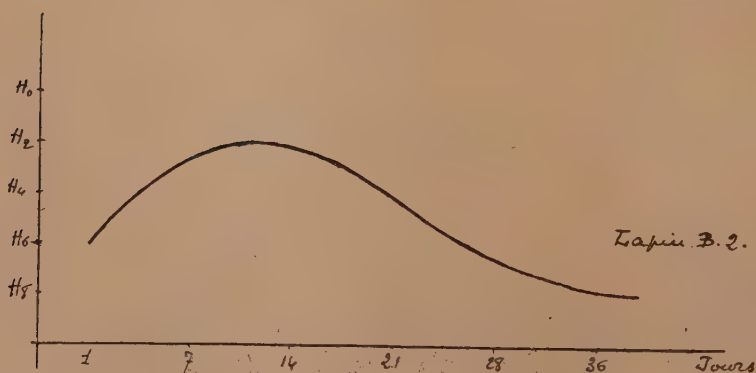


FIG. 4. — Courbe de la réaction de fixation du complément chez le lapin après une injection de un demi centimètre cube de vaccin Demonchy (série 101).

Lapin B. 2.

Le 22 mai (14 jours après l'injection de vaccin, la réaction de fixation est devenue :

Lapin M. N. 2 H2

» M. T. 2 H3

Lapin B. 2 H2

» Z. 2 H2

Le 30 mai. 21 jours après l'injection, on note :

Lapin M. N. 2 H8

» M. T. 2 H8

Lapin B. 2 H4

» Z. 2 H4

Le 10 juillet. Une dernière prise de sang a été faite pour s'assurer que ces lapins présentaient une réaction négative.

On a trouvé :

Lapin M. N. 2 H7

» B. 2 H8

» Z. 2 H6

L'animal M. T. 2 est mort dans l'intervalle.

Le 3^e groupe de lapins comprend trois lapins de 3 kg.

L'examen de sang préliminaire donne les résultats suivants :

Lapin M. B. 3 H8

» M. T. 3 H8

» B. 3 H7

Le 13 septembre. Injection de 1 cmc. de vaccin (101) aux trois lapins.

Le 20 septembre. L'examen de sang donne 7 jours après, les résultats suivants :

Lapin M. B. 3 H6

» M. T. 3 H6

» B. 3 H4

Le 21 septembre. Deux des lapins sont morts. Il ne reste que le M. T. 3, mais par suite d'un accident survenu dans le transport des tubes, la réaction ne peut être faite.

Le 2 octobre. 19^e jour de l'injection, l'examen de sang du seul survivant donne une réaction H4.

Le 7 octobre	24°	jour	H2
Le 14	»	31°	» H2
Le 21	»	38°	» H6
Le 28	»	46°	» H8

Malgré les incidents qui ont entrecoupé ces expériences, on peut, pensons-nous, tenir compte des variations de la réaction et les traduire graphiquement par la courbe suivante :

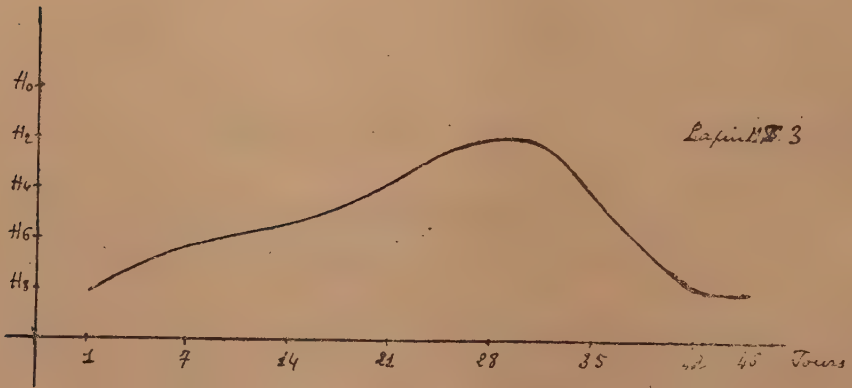


FIG. 5. — Courbe de la réaction de fixation chez le lapin après une injection de un centimètre cube de vaccin Demonchy (série 101).
Lapin M. T. 3.

Le 4^e groupe n'a compris qu'un seul lapin du même poids que les précédents (3 kg).

Il présente avant toute injection une réaction de fixation H8.

Le 23 septembre, il reçoit 1 centimètre cube trois quarts de vaccin (série 101).

Le 30 septembre,	7	jours après,	la réaction de fixation =	H4
Le 7 octobre	15	»	»	= H2
Le 14 octobre	22	»	»	= H4
Le 21 octobre	29	»	»	= H7
Le 28 octobre	36	»	»	= H8

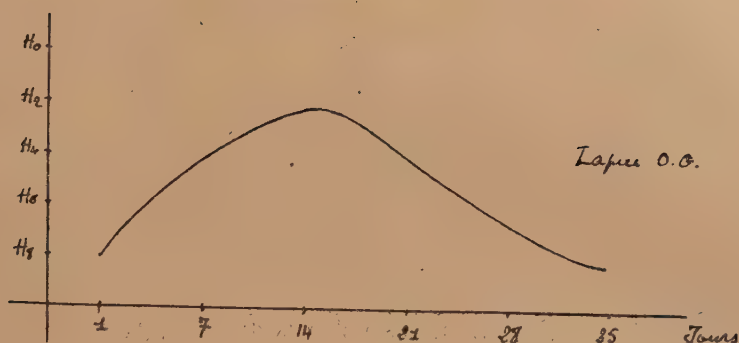


FIG. 6. — Courbe de la réaction de fixation chez le lapin après injection de 1 cmc. 3/4 de vaccin Demonchy, série 101.
Lapin O. G.

Que peut-on conclure de ces expériences?

1° Le maximum de la réaction de fixation pour chacune des séries est en général vers le 15^e jour qui suit l'injection.

2°) La réaction se maintient assez nette quelle que soit la dose = pendant une *quinzaine de jours* la réaction reste supérieure à H4.

3°) La réaction *redevient négative* de la 4^e à la 6^e semaine qui suit l'injection d'antigène.

Il semble donc d'après cette première série d'expériences que la quantité d'antigène ne modifie guère la date d'apparition de la réaction, ni son intensité, ni sa durée.

Il est bon cependant de remarquer que le vaccin que nous avons utilisé est un vaccin d'une concentration très forte (25 milliards par cmc.) et que peut-être à partir d'une certaine *quantité* d'antigène les réactions de l'organisme sont-elles peu différentes.

Cette première série d'expériences nous amène donc à penser que tout au moins avec le vaccin dont nous nous sommes servis il y a intérêt à répéter les injections, plutôt qu'à faire d'emblée une très forte dose.

Dans une 2^e série d'expériences nous en avons fait la démonstration.

Nous avons repris la 1^{re} série d'animaux auxquels nous avons injecté 1 quart de centimètre cube de vaccin le 17 avril et dont les réactions étaient redevenues négatives le 16 mai.

Le 29 mai nous leur avons injecté un centimètre cube de vaccin (série 101).

Le 12 juin, 14^e jour après cette 2^e injection, on notait :

Lapin O. B. 1 Ho

» O. R. 1 Ho

» Z. 1 Ho

Le 22 juin, 24^e jour après :

Lapin O. B. 1 H₂

» O. R. 1 H₂

» Z. 1 H₂

Le 3 juillet, 35^e jour :

Lapin O. B. 1 H₄

» O. R. 1 H₄

» Z. 1 H₆

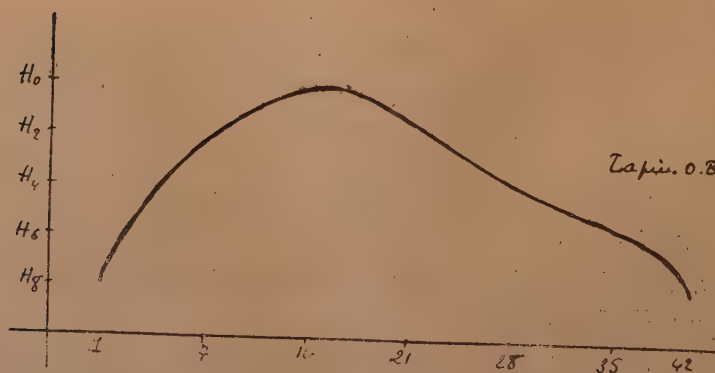


Fig. 7. — Courbe de la réaction de fixation chez un lapin ayant reçu 1 centimètre cube de vaccin six semaines après avoir reçu une injection de 1/4 de centimètre cube du même vaccin (série 101).

Le 10 juillet, 42° jour :

Lapin O. B. I H8

» O. R. I H8

» Z. I H6

Les caractéristiques de la courbe ci-dessus sont :

Rapidité avec laquelle la réaction de fixation redevient positive ;

Intensité de la réaction, qui atteint Ho, niveau qu'elle n'avait jamais atteint au cours des expériences précédentes, comportant des injections de doses croissantes chez des lapins différents ;

Durée de la réaction. Pendant plus de trois semaines, réaction supérieure à H4, alors que précédemment une injection unique donnait à peine une réaction de fixation nette pendant 15 jours.

La répétition des doses intervient donc, et cela même chez un animal dont la réaction de fixation était devenue négative dans l'intervalle des réinjections. Il semble d'ailleurs qu'un fait analogue se produise chez l'homme qui fait une nouvelle infection gonococcique ; la réaction de fixation apparaît peut-être plus précocement que chez un sujet neuf. C'est là un fait général que Bordet a déjà signalé : un organisme déjà infecté se défend mieux lors d'une deuxième atteinte, même si tout signe humoral de l'infection antérieure est apparemment disparu.

Ces expériences montrent donc l'intérêt de répéter les injections, mais nous ne croyons pas que seule la répétition des doses ait un intérêt, la quantité d'antigène intervient également, d'une manière secondaire peut-être, mais cependant son rôle existe. Pour le démontrer, nous avons fait une troisième série d'expériences.

Troisième série d'expériences :

Nous avons pris trois lapins de poids identique et nous avons injecté à chacun d'eux les doses correspondant à une

semaine de traitement en utilisant trois vaccins d'usage courant :

Le Gonagone ;

Le Vaccin de l'Institut Pasteur ;

Le Lipovaccin.

La composition de chacun de ces vaccins est la suivante :

Gonagone : Gonocoques (souches nombreuses et sélectionnées) : 1000 millions.

Staphylocoques : 500 millions.

Synocoques : 500 millions.

Enterocoques : 500 millions.

Pseudo-Diphtériques : 500 millions.

Anatoxine gonococcique (antigènes mult.) : 1 partie.

Vaccin de l'Institut Pasteur :

4 milliards de gonocoques par cm.³.

Lipovaccin :

12 milliards 500 millions de gonocoques par cm.³.

En excipient huileux.

Le premier lapin G. N. 5 a reçu, à deux jours d'intervalle, trois injections de 1/4, 1/2, 1 cm.³ de vaccin de l'Institut Pasteur.

Le deuxième animal M. C. 5 a reçu à quatre jours d'intervalle deux injections de 1/2 et de 1 cm.³ de lipovaccin.

Le troisième animal M. F. 5 a reçu, à deux jours d'intervalle, trois injections de 1/4, 1/2, 1 cm.³ de gonagone.

L'étude des modifications sanguines peut être schématisée par le tableau suivant :

	23 Sep.	2 Oct.	7 Oct.	14 Oct.	21 Oct.	28 Oct.
<i>Lapin I. V. Pasteur</i>	H8	H3	H2	H2	H6	H8
23 sept. : 1 ^{re} inj.						
25 sept. : 2 ^e inj.						
27 sept. : 3 ^e inj.						

	23 Sep.	2 Oct.	7 Oct.	14 Oct.	21 Oct.	28 Oct.
Lapin II. Lipovaccin	H8	H2	H2	H2	H2	H4
23 sept. : 1 ^{re} inj.						
27 sept. : 2 ^e inj.						
Lapin III. Gonagone	H8	H4	tube cassé	H7	H8	H8
23 sept. : 1 ^{re} inj.						
25 sept. : 2 ^e inj.						
27 sept. : 3 ^e inj.						

Les courbes suivantes traduisent ces variations.

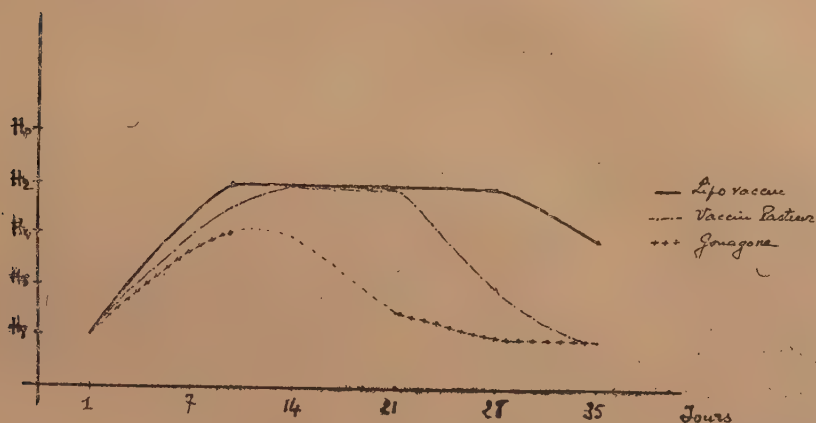


FIG. 8. — Courbes des réactions de fixation, obtenues en injectant à des lapins de même poids les doses correspondant à une semaine de traitement par trois vaccins antigonococciques d'usage courant.

La réaction de fixation est plus rapide, plus intense, plus prolongée avec le lipo-vaccin dont l'animal n'a reçu que deux injections, au total 1 cm. $\frac{1}{2}$, qu'avec les deux autres vaccins dont les deux autres animaux ont reçu chacun 3 injections et une dose totale de 1 $\frac{3}{4}$ cmc. Cette série montre donc l'intérêt de la richesse en antigène du vaccin. Cependant, la répétition des injections agit également puisque le lapin, ayant reçu d'emblée 1 cmc. $\frac{3}{4}$ de vaccin Demonchy, n'a pas présenté une courbe aussi rapide ni aussi durable que les animaux ayant reçu du lipovaccin, et cependant les quantités d'antigène injectées en une dose étaient deux fois

et demi plus fortes que la quantité totale de microbes injectés avec le lipo-vaccin.

Nous n'avons pu comparer les résultats obtenus avec ces trois vaccins, injectés selon la méthode classique pendant une semaine, aux résultats que donnerait le vaccin Demonchy dans les mêmes conditions ; l'animal en expérience n'ayant pas reçu dans les délais nécessaires la troisième injection de vaccin par suite de circonstances indépendantes de notre volonté.

Les expériences que nous avons poursuivies avaient pour but de montrer l'intérêt d'employer un vaccin riche en corps microbiens dans le traitement de la gonococcie, action que l'on peut essayer d'étudier par l'intermédiaire de la réaction de fixation. Après une première étape durant laquelle nous ne trouvions pour un vaccin déterminé aucune modification intéressante selon la dose injectée, nous avons montré que pour d'autres vaccins moins riches, la concentration joue un rôle important et qu'en particulier, le lipo-vaccin avait une action plus intense et plus durable que les autres vaccins employés.

A partir d'une certaine richesse en corps microbiens, les modifications semblent cependant devenir minimes, au moins pour un animal de poids déterminé.

Nous ne saurions conclure définitivement de l'animal non infecté à l'individu malade, *cependant un autre fait constaté nous semble bien comparable à ce qui se passe chez l'homme.*

A l'occasion d'une 2^e injection, la réaction de fixation devient plus nette et plus durable — même si la réaction première est redevenue négative.

Si donc *la répétition des doses* a un effet comparable à celui observé chez l'homme, on ne peut nier, à priori, que la concentration du vaccin ne joue aussi son rôle. Les expériences concernant les trois vaccins nous en paraissent une démonstration indéniable. Nous reconnaissons cependant qu'il y aurait intérêt, avant de donner une réponse défini-

tive, à expérimenter sur un grand nombre d'animaux car les réactions de fixation apparaissent d'une façon un peu variable selon les sujets, mais il nous paraît difficile d'attribuer au seul facteur de la réaction particulière de chaque animal, la diversité des variations de la réaction de fixation dans notre expérience comparative.

TROISIÈME PARTIE

Allergie et Vaccinothérapie

CHAPITRE I

La Vaccinothérapie au cours de l'Infection Gonococcique

L'emploi des vaccins dans le traitement de l'infection gonococcique s'est répandu depuis les travaux de Wright. En France, le premier cas de gonococcie traité avec succès par les vaccins fut étudié à l'Hôtel-Dieu dans le service du Professeur Dieulafoy en 1909. Depuis cette époque la vaccinothérapie a fait des progrès considérables grâce aux perfectionnements techniques apportés dans la préparation des vaccins.

Les premières tentatives furent assez peu encourageantes et Mauté, en 1913, hésitait à reconnaître au vaccin antigonococcique une action spécifique. Depuis une dizaine d'années les différents expérimentateurs ont cherché pour améliorer leurs résultats, à injecter des vaccins possédant une grande valeur antigénique et n'entraînant cependant aucune réaction pénible.

Rien ne montre mieux l'idée directrice qui a guidé dans la préparation de ces vaccins que le taux croissant des corps microbiens injectés.

Alors que le premier vaccin préparé par Wright ne contenait que 5 millions de germes par centimètre cube, le lipovaccin en contient 12 milliards 500 millions et le vaccin Demonchy 25 milliards.

De plus, à côté de ces vaccins monomicrobiens, certains expérimentateurs ont employé des vaccins polymicrobiens dans lesquels le gonocoque se trouve associé à des germes divers selon les préparations : staphylocoques, enterocoques, streptocoques, colibacilles.

La vaccinothérapie gonococcique a donné lieu à de nombreuses discussions.

Elle fut l'objet du rapport présenté par Debains et Minet au XXIII^e congrès de l'Association française d'Urologie en 1923. On peut résumer l'opinion de ces auteurs en extrayant de leur rapport les passages suivants :

1°) « Il nous paraît qu'à la période de début, des cas exceptionnels de guérison rapide ont pu être observés surtout sans lavages précoces et à la condition de doser prudemment les vaccins, en partant de doses initiales très faibles, mais actuellement il n'est pas justifié de donner la préférence à cette médication sur les moyens de traitement locaux. »

2°) « A la période aiguë, discordance complète des résultats suivant les observations. Quelques faits patents : les vaccins à dose forte occasionnent des complications aiguës ; à dose faible, il en est parfois de même et rien ne permet de prévoir si telle dose sera assez faible pour tel malade ? Cette menace de complications nous a fait renoncer, comme la plupart des urologistes à la vaccination dans le cours du premier mois de la blennorragie. »

3°) « Dans les blennorragies qui n'ont pas cédé aux lavages et surtout à des séries répétées de lavages, la vaccinothérapie est plus justiciable... »

4°) Dans les cas chroniques où le risque de complications de la vaccinothérapie devient minime on peut raisonner de la même manière. »

Leurs conclusions ont été les suivantes :

1°) « Les vaccins ne sont jamais dangereux, les réactions qu'ils provoquent sont anodines, de courte durée, facilement acceptées par les malades. »

2°) « Dans quelques cas exceptionnels, ils produisent un effet surprenant (choc colloïdoclasique peut-être). Dans les cas habituels, ils peuvent raccourcir la durée de l'écoulement, ils luttent efficacement contre les douleurs de l'épididymite au début, surtout contre celles de l'arthrite ; permettant souvent d'éviter l'immobilisation, facteur d'ankylose. C'est le traitement de choix des complications gonococciques. »

3°) « Jamais dangereux, souvent salutaires, les vaccins antiblennorrhagiques ne peuvent jamais nuire aux malades et souvent les améliorent, leur emploi semble légitime. »

Nous verrons ultérieurement combien ces conclusions sont sujettes à discussion si l'on veut bien admettre la notion d'allergie. Mais avant d'aborder cette discussion nous signalerons que Janet donne à ces auteurs sa complète approbation.

Citant également ce même rapport, il ajoute :

« Voici, somme toute, l'état actuel de cette importante question. Efficacité à peu près universellement reconnue dans les cas de complications septicémiques de la blennorrhagie, beaucoup moins certaine pour les complications de voisinage et tout à fait discutable pour l'infection gonococcique urétrale elle-même. »

Il n'est pas dans notre but d'étudier les résultats de la vaccinothérapie dans le traitement des diverses localisations ou complications de la gonococcie. Ils sont commentés par Janet dans son travail si complet sur le diagnostic et le trai-

tement de la blennorrhagie. Nous insisterons seulement sur un point particulier : l'évolution que reflète l'article de ce maître en urologie lorsqu'il parle du traitement de l'urétrite aiguë ; évolution consécutive à la publication de la thèse de notre collègue Lançon, élève du Docteur Demonchy, thèse dans laquelle M. Lançon montre tout l'intérêt de l'emploi précoce de la vaccinothérapie dans le traitement de l'urétrite aiguë.

On ne peut trouver meilleur éloge de cette méthode qu'en citant quelques-uns des commentaires de Janet :

« Cette méthode me semble très séduisante. Elle est beaucoup moins astreignante pour le malade et pour le médecin que ma méthode des lavages et elle évite les traumatismes des lavages complets dans les cas aigus, quand ils se font difficilement chez les malades récalcitrants.

Son grand avantage, très appréciable pour le traitement hospitalier, est de réduire au minimum la perte de temps du malade et du médecin, les quinze premiers jours nécessités par mes lavages étant remplacés par une piqûre tous les deux jours.

La durée moyenne de ce traitement, un mois, est un peu meilleure que ma moyenne, qui est de trente-six jours... La grande supériorité que je lui trouve, c'est qu'il semble éviter les cas prolongés que la méthode des lavages rencontre presque forcément deux à trois fois sur dix. Mais ces mauvais cas ne viendront-ils pas un jour assombrir la moyenne que le Docteur Lançon nous présente aujourd'hui si favorable ? Au début de mes lavages de permanganaté, j'ai eu aussi des séries merveilleuses que je serais bien embarrassé de reproduire aujourd'hui.

Je ferai néanmoins à cette méthode un reproche : c'est qu'elle laisse couler copieusement le malade pendant au moins huit jours ; c'est seulement à la quatrième piqûre que l'écoulement commence à diminuer et l'urine à s'éclaircir.

« Ces quelques objections étant faites, je tiens à préciser que le Docteur Demonchy, par ses patients travaux sur la vaccination gonococcique à hautes doses, a rendu à l'urologie un immense service en prouvant d'une façon définitive que cette vaccination a un effet incontestable sur l'infection urétrale, effet jusqu'alors contesté parce que nous utilisions, tous, des vaccins trop faibles tout au plus capables d'influencer des gonocoques fatigués par un long traitement ».

CHAPITRE II

Le Mode d'Action de la Vaccinothérapie Antigonococcique

I. SES FACTEURS .

Dès ses premiers travaux, Wright avait remarqué qu'à la suite des injections de vaccin existait une phase pendant laquelle tous les symptômes de l'infection avaient tendance à s'aggraver. Cette aggravation comportait trois ordres de symptômes :

Des signes généraux, courbature, malaise général, ascension thermique.

Des signes focaux, augmentation de la douleur, du gonflement, augmentation ou réapparition de l'écoulement avec présence de gonocoques.

Des signes locaux, et nous avons déjà vu que ce sont justement les réactions locales qui ont été à la base des premières recherches faites sur la cuti et l'intradermo-réaction dans un but diagnostic.

Wright appelait cette période : phase négative et l'expliquait par sa théorie des opsonines, dans laquelle il attribuait tous les symptômes à l'activité leucocytaire.

Cette théorie fut rapidement démontrée insuffisante par nombre d'auteurs et parmi les premiers Achard et Foix in-

sistèrent sur l'insuffisance de la théorie de l'index opsonique.

Il demeurerait cependant, grâce aux travaux de Wright, une notion d'une importance capitale au point de vue de l'application pratique de la vaccinothérapie, celle de la *phase négative*. C'est là un fait considérable que tout médecin employant un vaccin quelconque doit connaître et chercher à apprécier. Une vaccinothérapie faite sans méthode et sans tenir compte de l'état particulier dans lequel se trouve l'organisme après chaque injection de vaccin, risque d'entraîner les complications les plus graves. Il est absolument indispensable que la phase négative ait cessé depuis au moins 24 heures pour que le malade puisse bénéficier d'une nouvelle injection de vaccin. Sinon les effets négatifs s'ajoutent et au lieu d'une amélioration, c'est l'aggravation de tous les symptômes qui est observée et au cours de cette aggravation peuvent apparaître des complications.

Lorsque, dans la vaccinothérapie, la technique a été régulière et qu'une amélioration ou une guérison surviennent, à quoi sont-elles dues ?

Est-ce à la constitution d'une immunité acquise ?

Est-ce à une action protéinique ?

Est-ce à une action spécifique ?

Ce sont là les trois étapes que l'on retrouve en suivant la chronologie des explications que chacun des expérimentateurs a voulu donner aux constatations cliniques.

a) *Rôle de l'immunité acquise.*

A la suite de ses travaux, Wright avait été amené à attribuer à la vaccinothérapie une action analogue à la vaccination préventive et capable de créer une immunité acquise. Rapidement, les expérimentateurs et les cliniciens furent amenés à constater qu'il n'en était rien. *La vaccinothérapie n'est pas capable de prémunir contre une nouvelle atteinte* et selon l'expression de Louis Bazy, « la vaccinothérapie ne

vaccine pas ». D'autre part, *l'apparition d'anti-corps au cours de la vaccinothérapie ne prouve nullement qu'elle crée un état d'immunité*. Nous savons en effet que non seulement les anticorps ne sont pas témoins d'un état d'immunité, mais aussi que l'apparition des anticorps ne suit pas une marche parallèle à l'acquisition de l'immunité. Celle-ci peut en effet les précéder. Les expériences de Besredka lui ont montré « qu'à la suite de la vaccination (typhique) par voie buccale, l'immunité peut être constatée chez les animaux au bout de deux à trois jours, délai insuffisant pour la production d'anticorps. D'autre part, les anticorps qui accompagnent l'injection sous-cutanée ne sont pas indispensables à la création d'une immunité active ». ...« De l'ensemble de ces faits, il se dégage la notion que par immunisation on ne doit pas entendre implicitement production d'anticorps. Nous ne voulons pas dire cependant que les anticorps sont toujours inutiles ».

Il est enfin difficile de penser qu'il s'agit d'une immunité acquise, puisque des injections de vaccins non spécifiques ou même de simples injections d'albumines étrangères sont capables d'entraîner dans certains cas des améliorations, voire des guérisons.

b) *L'action protéinique dans la vaccinothérapie* fut mise en évidence par Mauté et cette interprétation fut acceptée par nombre d'expérimentateurs.

Tous ces auteurs assimilèrent l'action du vaccin à une action de choc protéinique. Pour eux, la présence d'une forte réaction fébrile accompagnant l'injection ne permet pas de dire qu'il existe une action vaccinale spécifique. « Seul, un vaccin déterminant une faible réaction thermique peut prétendre guérir par ses seules propriétés spécifiques ».

Cette condition nous semble exagérée. *En effet, il ne faut pas oublier que la vaccinothérapie s'adresse à des malades et non à des individus normaux et la réaction vaccinale dépend justement de l'état de sensibilisation du sujet.* « C'est

moins la nature du vaccin que l'état d'allergie du malade qui détermine l'allure de la réaction vaccinale ».

Nous ne saurions en donner un exemple plus démonstratif qu'en rapportant les faits suivants : Durant notre internat chez notre maître, le Docteur Pasteur-Vallery-Radot, nous avons tenté de traiter par la pyrétothérapie certaines malades présentant des crises d'asthme subintrantes. Dans ce but, après avoir utilisé le propidon, nous avons tenté l'emploi du vaccin Demonchy. Malgré l'emploi de doses élevées, un, deux, trois centimètres cubes, nous n'avons jamais obtenu chez ces malades, qui n'étaient pas gonococciques, ni réaction générale, ni réaction locale, mais seulement une certaine douleur au point d'injection. Au contraire, chez nos malades atteints d'infection gonococcique, une simple injection de un quart de centimètre cube peut, dans certaines conditions, déterminer des réactions locales, focales et générales très importantes.

Enfin, Demonchy a montré qu'au cours de l'urétrite gonococcique, l'injection de diverses substances : lait, propidon, pouvait, à la suite de phénomènes de choc, entraîner une diminution passagère de l'écoulement, mais celui-ci reprend aussitôt et l'évolution ultérieure est bien différente de celle observée en utilisant les vaccins antigonococciques.

c) *On ne saurait ainsi attribuer à la vaccinothérapie anti-gonococcique une action purement protéinique. Elle possède donc une action spécifique. Dans quelles conditions? Comment peut-on la déterminer?*

Si l'on veut bien admettre la notion d'allergie gonococcique, l'étude de la cuti et de l'intradermo-réaction va nous permettre de préciser les conditions de spécificité d'action de la vaccinothérapie.

En abordant cette question, nous ne saurions trop insister sur l'intérêt qu'a présenté pour nous la lecture des trois mémoires de P. Teissier, J. Reilly et E. Rivallier, intitulés :

Le Mode d'action de la vaccinothérapie spécifique, et parus en février et mars 1929 dans les Annales de Médecine.

Ignorant absolument les recherches de ces auteurs sur la spécificité de la vaccinothérapie nous avons été heureux de voir qu'elles venaient confirmer de leur haute autorité notre hypothèse de travail et la première communication que nous avons faite avec le docteur Demonchy en novembre 1928 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

Ces auteurs ont particulièrement étudié le mode d'action de la vaccinothérapie, dans l'infection chancreuse, la fièvre de Malte, la méningite cérébro-spinale et les staphylococcies. Ils ne disent que peu de chose de l'infection gonococcique, sans doute en raison du petit nombre de malades que cette infection conduit à l'hôpital Claude Bernard. Leurs conclusions d'ailleurs succinctes nous paraissent un peu discutables.

Voici *en entier* le paragraphe consacré à la gonococcie.

« Dans le dernier groupe et près de la staphylococcie, prend place *l'infection gonococcique* qui est capable de conférer à l'organisme l'état allergique au point que récemment encore Peters Paul et Herrold ont voulu établir une méthode de diagnostic sur les résultats de l'intradermo-réaction. En réalité, cette hypersensibilité vis-à-vis de l'antigène ne se manifeste avec netteté que chez les sujets présentant une atteinte de quelque importance. Ce n'est point d'habitude à l'occasion d'une blennorrhagie mais lors de récidives ou même de déterminations articulaires que le malade accusera une certaine intolérance à l'égard de l'antigène microbien homologue. Dans cette mesure l'effet antigénique s'exercera, si bien que la vaccinothérapie gonococcique banale chez le plus grand nombre de sujets acquerra chez certains d'entre eux les attributs de la spécificité. On verra alors les réactions consécutives aux injections de vaccins prendre une ampleur anormale comme l'avait, pour la première fois noté Irons en 1908, car à l'effet sur l'orga-

nisme des protéines qui entrent dans leur constitution, se surajoutera l'effet désormais agressif de l'antigène. »

Ces conclusions ne nous semblent pas rigoureusement exactes car l'état allergique peut être mis en évidence non seulement au cours des complications mais même dans les simples urétrites, voire même dans les vulvites ou les vulvo-vaginites. De plus, si les réactions vaccinales sont parfois très vives chez les malades hypersensibilisés, il n'est pas obligatoire que la réaction soit d'ampleur anormale pour qu'on puisse affirmer, seulement dans ces cas, l'action spécifique du vaccin gonococcique.

Dans la première partie de ce mémoire nous avons étudié objectivement l'apparition et les variations de la cuti-réaction et de l'intradermo-réaction à la toxine gonococcique au cours de l'infection gonococcique et de ses principales complications. Et en particulier nous avons montré leurs variations au cours de la vaccinothérapie et leurs relations avec l'apparition de la réaction de fixation.

Si maintenant nous cherchons à interpréter les résultats obtenus, nous constatons que les cas où la guérison a été obtenue le plus rapidement sont ceux dans lesquels la cuti-réaction a été trouvée nettement positive soit d'emblée soit que l'état allergique ait été favorisé dans son apparition par les premières injections de vaccin.

A partir de l'établissement de l'état allergique, les améliorations obtenues sont souvent très rapides et nous possédons des observations dans lesquelles sous la seule influence du vaccin, l'urétrite a complètement guéri. Dans nombre de cas il s'agissait de « guérisons brusquées ». Ces faits sur lesquels avait insisté autrefois le Docteur Demonchy et dont il avait remarqué tout l'intérêt clinique, nous paraissent aujourd'hui d'une explication aisée. Ces guérisons avaient été observées en effet chez des malades qui avaient reçu quelques jours, avant l'injection cutanée, une petite dose de vaccin. Cette dose les avait certainement sensibilisés et ainsi

la 2^e injection de vaccin agissait d'une manière spécifique, accompagnée d'une réaction fébrile plus ou moins importante.

Nous signalerons de plus que les caractères de la crise ne sont pas exclusivement dus aux modifications thermiques.

S'il s'agit, par exemple, d'une urétrite, on notera, en même temps, que les urines, troubles la veille, sont devenues claires. Souvent on notera une décharge phosphatique et l'apparition fréquente d'une proportion notable de cellules éosinophiles dans les sécrétions urétrales.

En répétant les injections de vaccin, on note la disparition de la réaction cutanée ; la vaccinothérapie fait disparaître l'état allergique. La cuti-réaction *devient négative ou s'atténue considérablement. Elle peut disparaître définitivement ou au contraire réapparaître après la cessation du traitement, le malade restant sensibilisé pendant un certain temps.*

Au cours de cette désensibilisation on note une tolérance rapidement croissante du sujet pour des doses de vaccin de plus en plus élevées.

En même temps, on notera une augmentation des anticorps et l'apparition d'une réaction de fixation de plus en plus nette. Ces variations sont faciles à étudier chez les malades venus consulter vers le 10^e jour de l'infection gonococcique. Avant cette période si l'écoulement date d'au moins cinq jours, la cuti-réaction apparaît malgré le traitement vaccinothérapique. Lorsque l'écoulement est très récent, nous n'avons pu que rarement mettre en évidence la cuti-réaction de façon nette et cependant parmi ces malades certains d'entre eux ont guéri très rapidement.

A-t-il existé cependant chez eux un état allergique transitoire que nous n'avons pas mis en évidence, le fait est possible d'autant plus que nous n'avons pas pratiqué la cuti-réaction après chacune des injections de vaccin. Il se peut qu'un état d'allergie passager nous ait échappé. C'est là un point

important que nous sommes en train de préciser en utilisant cette fois la technique de l'intradermo-réaction après chaque injection de vaccin.

Ainsi dans les cas où il existe un état allergique, si la vaccinothérapie gonococcique donne d'excellents résultats, c'est qu'elle agit de façon spécifique.

Inversement, si dans nombre de cas la vaccinothérapie ne donne pas de résultats supérieurs aux méthodes utilisant des injections de vaccins non spécifiques ou d'albumines étrangères, c'est que les sujets ne sont pas en état d'allergie, et l'injection de vaccin gonococcique n'a peut-être plus qu'une action de protéinothérapie non spécifique.

Il est en effet, difficile de nier absolument toute action spécifique à un vaccin sur la seule absence des conditions signalées précédemment :

Nécessité d'un état allergique.

Brusquerie de l'effet produit accompagné de réactions locale, focale, et générale, car il est possible que des modifications humorales, non décelables cliniquement, résultent cependant de l'action d'un vaccin spécifique.

L'état d'allergie conditionne donc la spécificité d'action de la vaccinothérapie. Si l'on veut obtenir de cette méthode tout ce qu'elle peut donner, la vaccinothérapie ne doit pas être faite à un moment quelconque de la maladie, de plus elle nécessite de la part de l'organisme un certain effort qu'il doit être capable de fournir. Ces indications de la vaccinothérapie exigent, par conséquent, une étude de chaque cas, non seulement pour qu'elle fournisse son maximum d'action mais encore pour qu'elle ne soit pas nuisible.

En présence d'un malade sensibilisé et présentant une cuti ou une intradermo-réaction positive, il est nécessaire de débiter par des doses faibles pour ne pas avoir de réactions vaccinales trop intenses, ou une phase négative trop prolongée durant laquelle peuvent apparaître des complications graves.

Chez un malade non sensibilisé, l'emploi du vaccin anti-gonococcique est moins dangereux, cependant il y a intérêt

à surveiller les modifications qui peuvent accompagner l'introduction de l'antigène dans l'organisme ; une sensibilisation peut apparaître et si l'on ne surveille pas l'état allergique on peut voir survenir brusquement à l'occasion d'une injection de vaccin, des réactions parfois impressionnantes qui d'ailleurs n'entraînent généralement pas d'issue fatale mais qu'il est préférable d'éviter. D'ailleurs il n'est pas rare de constater après cette « crise » une guérison rapide de la maladie gonococcique?

Une fois le traitement vaccinothérapique commencé chez un malade en état d'allergie, il est fréquent de voir les réactions vaccinales s'atténuer lors de la répétition des injections, et si l'on suit les réactions cutanées on observe qu'elles s'atténuent, le malade se désensibilise et ces variations des réactions cutanées ont une certaine importance dans la conduite du traitement.

Une désensibilisation trop rapide et trop précoce semble plutôt nuisible et dans leur mémoire Tessier, Reilly et Rivallier insistent sur ces faits. Ils montrent combien peuvent être inutiles et même nuisibles les injections dites de « consolidation. »

Cependant, en ce qui concerne la gonococcie il est plus délicat de dire si les injections de consolidation présentent un tel danger.

Nous avons bien souvent observé des malades en état allergique qui ont été très améliorés par les premières injections de vaccin et dont la sensibilisation ne pouvait plus être mise en évidence, continuer à présenter une évolution favorable et ensuite guérir, bien que les injections de vaccin aient été continuées et leurs doses augmentées.

Il nous semble donc peu dangereux dans la gonococcie de pratiquer quelques injections de vaccin supplémentaires : Ce n'est pas parce que nous ne pouvons pas apprécier momentanément l'état d'allergie du sujet que nous pouvons en conclure qu'il ne persiste aucun degré d'allergie dans son organisme. Nous n'apprécions qu'une certaine intensité de

cet état par nos méthodes cutanées et *ne plus l'extérioriser ne veut pas dire qu'il n'existe pas, mais qu'il n'atteint plus un certain taux*. Et la meilleure preuve est que, après la série de vaccins, il n'est pas exceptionnel de voir réapparaître *une certaine sensibilité* aux injections intradermiques d'antigène gonococcique — persistance de l'état allergique que la vaccinothérapie avait profondément modifié.

II. SON MÉCANISME

Nous avons étudié dans le paragraphe précédent, les facteurs qui permettaient d'expliquer l'action de la vaccinothérapie.

Nous avons vu qu'il ne pouvait s'agir ni d'une immunité acquise, ni d'une action uniquement protéinique.

Il s'agit donc d'une action spécifique, d'une protéinothérapie spécifique, car il serait erroné de nier aux protéines une action importante dans les phénomènes qui accompagnent la vaccinothérapie. Ce mode d'action des vaccins a été étudié depuis longtemps par Nicolle.

Dès 1920, Maurice Nicolle avait insisté sur le conflit entre l'antigène introduit et l'anticorps existant et assimilait la vaccination à un phénomène d'hypersensibilité.

Dans leur rapport au XXIII^e congrès d'urologie, Debains et Minet cherchant à expliquer le mode d'action des vaccins rappellent les travaux de Widal sur les chocs colloïdoclasiques, puis ils écrivent « pour nous dans le cas de la bactériothérapie, il se produit en même temps que le choc colloïdoclasique une réaction de nature spécifique dont il nous reste à exposer le processus tel que les conceptions de Maurice Nicolle nous permettent de le comprendre. »

« Dans un organisme infecté, il se produit une concentration d'anticorps au niveau des foyers, ils peuvent ainsi fixer et concentrer l'antigène introduit par injection. Il en résulte sous l'action combinée de l'anticorps et de l'alexine une décoagulation de l'antigène. C'est une réaction d'hypersensi-

bilité dont l'intensité varie avec la proportion des substances en conflit. »

« Cette réaction offre le caractère de l'inflammation typique. Lorsqu'elle n'atteint pas un certain taux elle amène la digestion puis la résorption des bactéries et des cellules mortes, c'est-à-dire des éléments étrangers et des éléments devenus étrangers, des hétérogènes.

La résorption peut d'ailleurs demeurer incomplète, on recommencera alors les injections d'antigène et si la gravité des lésions ne s'y oppose pas, l'effet curatif arrivera finalement.

Lorsque la réaction va trop loin, c'est l'aggravation au lieu de la guérison, l'inflammation devient suppurative et nécrosante, les germes vivants et libérés se répandent dans les tissus phlogosés déterminant l'extension du foyer. Certains d'entre eux pénètrent même éventuellement dans les vaisseaux altérés, et iront produire des métastases.

Les résultats de la vaccinothérapie dépendent donc de l'intensité des phénomènes réactionnels, partant de la quantité d'antigène et de celle de l'anticorps — la première se mesure sans peine — la seconde ne peut être évaluée que très grossièrement. On s'en remettra pour cela aux données cliniques, nombre, siège, étendue des foyers, caractère progressif, stationnaire ou régressif des lésions, état général. »

Adoptant ainsi les idées de Nicolle, Debains et Minet concluent :

« La bactériothérapie, méthode d'immunisation active, oblige l'organisme à réagir lui-même pour détruire le germe infectieux. Elle détermine par un mécanisme spécifique des réactions inflammatoires purement banales. Nous croyons pouvoir en conclure que si les vaccins provoquent une réaction colloïdoclasique due aux protéines, il serait absurde de nier l'action spécifique. Pour nous, les deux actions se superposent, celle qui est due aux protéines est fugace, l'autre spécifique ne s'épuise pas et chaque injection nouvelle apporte son effet au précédent. »

Dans leur travail déjà signalé, Teissier et ses collaborateurs reprenant les idées de Maurice Nicolle insistent sur le fait que « le mécanisme curatif auquel fait appel le médecin en pratiquant la vaccinothérapie ne représente pas d'ailleurs une nouvelle conquête dans l'art de guérir, mais un simple artifice emprunté à l'évolution naturelle de certaines maladies infectieuses remarquables par leur brusque terminaison. »

On se trouve souvent en effet au cours de la vaccinothérapie en présence de phénomènes critiques analogues à ceux de la pneumonie et Cotoni avait déjà tenté d'expliquer le mécanisme de la crise par un phénomène d'hypersensibilité. Nous avons déjà rappelé dans ce travail qu'il était fréquent d'observer au cours de la gonococcie des « guérisons brusquées » avec apparition de phénomènes critiques, décharge phosphatique, modification du pus, apparition d'éosinophiles. Ces symptômes viennent corroborer l'interprétation de la crise comme un phénomène d'hypersensibilité.

Il nous est impossible d'aller plus loin et de dire quelles modifications physicochimiques sont à la base du mode d'action des vaccins. Ce que nous pouvons seulement dire d'après Teissier c'est que le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique rejoint celui de la protéinothérapie. « La vaccinothérapie spécifique met opportunément à profit l'intolérance acquise au cours de certaines infections par l'antigène microbien homologue, intolérance que permet de mesurer l'état allergique du sujet ». La connaissance de l'allergie gonococcique permet ainsi de réaliser avec précision une vaccinothérapie spécifique.

CHAPITRE III

Déductions Thérapeutiques

La connaissance de l'état d'allergie gonococcique permet de préciser les indications et la technique d'une vaccinothérapie spécifique.

1°) *La vaccinothérapie nécessite un organisme capable de réagir sans inconvénients aux injections d'antigène*, et par suite elle ne doit pas s'appliquer aux tuberculeux, aux albuminuriques, aux diabétiques chez lesquels les phénomènes de choc peuvent être suivis d'une aggravation de l'affection préexistante et nous avons signalé avec notre Maître Sézary les résultats déplorables qui ont pu être observés à la suite d'injections de vaccin antistreptobacillaire.

Dans la gonococcie, surtout s'il s'agit d'urétrite, il ne faut pas chez de tels malades instituer un traitement dont les réactions peuvent être nuisibles, et par suite disproportionné avec la bénignité relative de la maladie.

2°) *La pratique de la vaccinothérapie* nous a montré que bien souvent les sujets qui réagissaient le mieux étaient déjà en état d'allergie quand ils sont venus consulter ; les autres furent souvent sensibilisés par les premières injections.

Il faut donc que *la maladie évolue depuis un certain temps*, pour que l'état d'allergie puisse être réalisé. Il est révélé au plus tôt à partir du cinquième jour par la méthode de la cuti-réaction et de l'intradermo-réaction avec l'autolysat que nous avons employé.

En augmentant la concentration de notre antigène peut-être pourrions-nous dans certains cas dire qu'il existe plus précocement un état d'allergie qui expliquerait l'action thérapeutique d'une *dose unique* de vaccin dans certaines infections au début.

3°) L'importance de la phase négative déjà connue depuis longtemps est considérable dans le mode selon lequel seront faites les réinjections.

On se basera dans les cas difficiles sur les *variations de la cuti ou de l'intradermo-réaction*, mais il ne faut pas oublier d'analyser les *signes cliniques* et se rappeler qu'une réaction biologique ne saurait suffire à l'interprétation de chaque cas. Ainsi que nous l'avons signalé, c'est moins la désensibilisation rapide que les signes cliniques qui vont guider dans la répétition et le nombre des injections de vaccin. Cette désensibilisation est d'ailleurs souvent transitoire comme nous l'avons dit.

La connaissance de ces faits nous permet d'espérer que grâce à la notion d'allergie nous pourrions préciser la technique de la vaccinothérapie dans la gonococcie, et obtenir des résultats favorables dans un nombre de cas de plus en plus élevé, mais il ne faut pas oublier que selon les complications de la maladie, des infections secondaires ou des lésions anatomiques peuvent apparaître contre lesquelles toute vaccinothérapie, si spécifique soit-elle, risque de demeurer sans effet.

Aussi apparaît-il nécessaire de traiter énergiquement et dès les premiers jours l'infection gonococcique par la vaccinothérapie spécifique, traitement facile, économique, ne demandant que peu de temps et présentant ainsi un grand intérêt social puisqu'il permet, dans nombre de cas, d'obtenir des résultats au moins égaux et même supérieurs aux autres modes de traitement de l'infection gonococcique.

Conclusions

Il résulte des recherches cliniques et expérimentales que nous avons entreprises que, dans la majorité des cas d'infection gonococcique, il existe un *état allergique*.

I. L'Allergie Gonococcique a été étudiée par la *Cuti* et l'*Intradermo-réaction*.

1°) Ces méthodes nous ont permis de constater que l'état allergique peut être mis en évidence le plus souvent dès la *deuxième semaine de l'infection gonococcique*. L'allergie *persiste* une à deux semaines suivant le mode de traitement, puis elle *diminue* ou disparaît définitivement. Dans les cas traités par la vaccinothérapie, il est fréquent de voir l'allergie s'atténuer rapidement, mais il est possible de la voir réapparaître après la cessation du traitement, même chez un sujet guéri.

L'allergie *ne s'observe pas* dans certaines formes *bénignes* de gonococcie où l'infection reste très limitée. Elle peut aussi manquer dans certaines formes graves compliquées dès le début.

De plus, au cours de l'*infection gonococcique chronique*, l'état allergique est rarement mis en évidence et les conditions anatomiques paraissent en être la cause. Dans ces cas, il est possible de stimuler la défense de l'organisme et de faire apparaître l'allergie par des injections de vaccin dont on surveillera avec soin la posologie.

2° Comme nous l'avons signalé, la *vaccinothérapie* peut faire disparaître l'*état d'allergie*, mais il est nécessaire de

surveiller la désensibilisation. Elle ne doit pas être trop rapide. Cependant, quel que soit l'intérêt des variations des réactions cutanées, celles-ci ne doivent pas faire oublier l'étude *clinique* de chaque cas.

C'est en se basant sur l'analyse de chaque forme clinique de la maladie et l'état d'allergie de chaque sujet que l'on pourra obtenir le maximum d'action de la vaccinothérapie qui deviendra véritablement spécifique.

3° L'étude comparée de l'allergie et de la réaction de fixation du complément nous a montré leur indépendance. Elles ne possèdent qu'un point commun : leur date d'apparition. Celle-ci semble un peu plus précoce pour l'état allergique que pour l'apparition des anticorps spécifiques.

Dans les cas bénins, l'allergie et la réaction de fixation restent souvent toutes deux négatives.

Dans les cas graves ou compliqués, l'apparition des anticorps spécifiques est parfois seule observée, le malade restant *anergique*.

Dans les cas ayant évolué normalement vers la guérison, la cuti et l'intradermo-réaction peuvent demeurer positives, alors que la réaction de fixation du complément est redevenue négative ; car il peut persister après guérison un certain degré d'allergie.

Chacune de ces réactions possède une certaine valeur, mais différente.

Valeur « diagnostic » : c'est la réaction de fixation du complément.

Valeur « pronostic » : ce sont la cuti et l'intradermo réaction.

Elles permettent de juger l'état de défense d'un sujet contre l'infection et guident dans l'application d'une thérapeutique spécifique.

II. Au cours de recherches expérimentales, nous avons constaté qu'il n'était pas indifférent de se servir d'un vaccin quelconque ; un vaccin riche en germes microbiens donne

chez l'animal une réaction plus précoce, plus intense, plus durable.

De plus, un animal antérieurement injecté réagit plus vite et pendant plus longtemps à une deuxième dose qu'à une seule injection de vaccin faite à dose élevée, même si l'ensemble des deux doses de vaccin est inférieur à la dose de l'injection unique.

La posologie de la vaccinothérapie doit donc tenir compte à la fois de la *concentration* et de la *répétition* des injections.

III. L'emploi de la vaccinothérapie dans l'infection gonococcique a donné lieu à de nombreuses discussions. Les constatations faites au dispensaire de la Ligue de Préservation Sociale et chez les différents malades que nous avons suivis pendant notre Internat nous ont montré que les meilleurs résultats étaient obtenus chez les sujets en *état d'allergie*.

Le mode d'action de la vaccinothérapie semble, lorsque celle-ci est pratiquée dans des conditions qui lui permettent d'agir spécifiquement, résulter d'un phénomène d'*hypersensibilité*, comme l'a signalé Maurice Nicolle.

Cette étude physiopathologique comporte *des déductions thérapeutiques*. Elle permet de préciser les indications et la technique d'une vaccinothérapie spécifique.

Avant de mettre en œuvre la vaccinothérapie, il est important de rechercher s'il existe un état d'allergie chez le malade et de préciser son intensité afin de proportionner au degré d'allergie les doses de vaccin qu'il faut employer.

En utilisant le plus précocement possible une telle méthode, on peut espérer obtenir des résultats de plus en plus satisfaisants dans le traitement de l'infection gonococcique.

Vu, le Doyen : *Vu, le Président :*

ROGER. CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Index Bibliographique

- AUBERTIN. — Principes de la vaccinothérapie. — Progrès médical, mai 1921.
- ACHARD et FOIX. — Le pouvoir leuco activant des humeurs. — C. R. Soc. Biol., 5 décembre 1904.
- BALBI et BALDUZZO. — Archives Italiennes de Dermatologie et Syphiligraphie, mars 1927. Déviation du complément dans la blennorrhagie.
- BARBELLION. — Etat actuel de la vaccinothérapie dans la blennorrhagie aiguë. — Journal d'Urologie, juillet 1929.
- BARD. — De la Physiologie pathologique générale des phénomènes de choc et du mécanisme de leurs effets curateurs. — *Presse Médicale*, 3 avril 1926.
- BAZY (L.). — Valeur diagnostic et pronostic de la bactériothérapie dans les affections chirurgicales des viscères abdominaux. Appendicite en particulier. Société de Chirurgie, 12 mars 1919.
- La vaccinothérapie en chirurgie. — *Presse Médicale*, 14 mars 1925.
- BESREDKA. — Etudes sur l'Immunité dans les maladies infectieuses, Paris 1928, Masson.
- BEZANÇON (F.), WEILL (M. P.), RUBINSTEIN. — La gonoréaction dans le diagnostic du rhumatisme blennorrhagique. — C. R. Soc. Bio., 27 juin 1925.
- BOIDIN (L.). — Les moyens adjuvants de la sérothérapie dans le traitement de l'infection méningococcique. Rapport au XVII^e Congrès de Médecine, Bordeaux, 1923.
- BORDET. — Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses, Paris, 1920, Masson.
- BRÜCK (Carl). — Ueber spezifische Immunkörper gegen Gonococcen. — *Deutsch. Med. Woche*, 23 août 1906.
- CHABRUN. — Thèse de Paris 1927.

- DEBAINS et MINET. — Traitement de la Gonococcie par la Sérothérapie et la Vaccinothérapie. Rapport présenté au XXIII^e Congrès d'Urologie, Paris, 1923.
- DELALANDE. — L'allergie typhique. — Thèse de Paris, 1929.
- DEMONCHY (A.). — Communication à la Société de Biologie, 28 juin 1919.
- Vaccinothérapie dans les urétrites gonococciques aiguës. — *Presse Médicale*, 21 septembre 1921.
- DEMONCHY (A.) et BENOIST (F.). — Recherches sur la cuti-réaction à la toxine gonococcique dans la blennorragie. — Société Médicale des Hôpitaux, 23 novembre 1928.
- DEMONCHY (A.) et BENOIST (F.). — Recherches sur la cuti-réaction à la toxine gonococcique dans la blennorragie. — *Urologie du praticien*, 10 janvier 1929.
- DIEULAFOY. — Traitement de la blennorragie et de ses complications par les injections de vaccin antigonococcique. Méthode de Wright. — *Journal de Médecine de Paris*, 1909.
- DOMBRAY (P.). — Diagnostic biologique de la gonococcie, Paris, 1927, Maloine.
- FRANÇOIS ROBERT. — La vaccinothérapie dans la blennorragie aiguë. — *La Clinique*, novembre 1925.
- GAURAN. — La réaction de fixation du complément dans les affections à gonocoques. — Thèse de Paris, 1923.
- GAUTIER. — Les opsonines et la thérapeutique opsonisante par les vaccins de Wright, Paris, 1909, Baillière.
- GRÉGOIRE. — Rapport au XXX^e Congrès français de chirurgie, Strasbourg, oct. 1921. Sérothérapie et vaccinothérapie dans les infections ostéoarticulaires.
- GRIMBERT. — La question de dose en vaccinothérapie. — *Bulletin Médical*, 21 février 1923.
- HALLION. — Les principes de la vaccinothérapie curative. — *Le Monde Médical*, 15 mars 1922.
- HERROLD (R. D.). — Skin reactions with gonocoques filtrates. — *J. of Am. Med. Ass.*, 1925, p. 361.
- HUDELO et GARNIER. — Communications aux réunions dermatologiques de Strasbourg. — *Bulletin Soc. Franç. Dermato et Syphil.*, 1928, n^o 7.
- IRONS. — A cutaneous reaction in gonococcal infections. — *J. of the Med. Assoc.*, 30 mars 1912.
- JANET. — Diagnostic et traitement de la blennorragie, Paris, 1929, Masson.

- JAUBERT. — De la vaccinothérapie dans la blennorrhagie aiguë et chronique. — *Les Sciences Méd.*, 30 sept. 1926.
- JAUSION. — La Maladie gonococcique, affection générale, sa pathologie. — *Presse Médicale*, 20 nov. 1926.
- La Gonoréaction chez les Blennorragiens. — *Paris Médical*, 4 juin 1927.
- JAUSION et DIOT. — La Gonoréaction de Rubinstein, contrôle de la thérapeutique antigonococcique et de la guérison des blennorragiens. — *S. Franç. Dermato. et Syphil.*, 8 juillet 1926.
- JAUSION et ESQUIER. — La spécificité vaccinale dans la gonococcie à la lumière de quelques nouveaux essais. — *Société Franç. d'Urologie*, 18 janvier 1926.
- LAMY. — La réaction de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. — *Thèse de Paris*, 1927.
- LANGON. — De l'emploi du vaccin de Demonchy dans le traitement de l'urétrite gonococcique. — *Thèse de Paris*, 1927.
- LANTERI. — Les preuves biologiques de l'infection gonococcique. — *Archives Ital. Dermat. Syph.*, fév. 27.
- LE MOIGNIC, SÉZARY et DÉMONCHY. — Action thérapeutique du Lipovaccin antigonococcique. — *Société de Biologie*, 8 fév. 1919.
- LORTAT JACOB et TH. BROUSSE. — Variations comparatives de l'Intradermo réaction avec et sans traitement par le Dmelcos. — *Réunions Dermato.*, Strasbourg, 1928.
- LUTON. — Les Protéines Méningococciques. Leur emploi dans le traitement des Méningococcies. — *Thèse de Paris*, 1926.
- LUYS. — *Traité de la blennorrhagie et des ses complications.*
- MAUTÉ. — Vaccinothérapie de l'acné. — *Le Monde Médical*, 15 mars 1922.
- MONDOR. — *Les Arthrites Gonococciques.* — Paris 1928, Masson.
- NICOLAS et LACASSAGNE. — Traitements biologiques du Bubon chancereux. — *Réunions dermatologiques de Strasbourg*, 1928.
- NICOLLE. — *Les Antigènes et les Anticorps.* — Paris 1920, Masson.
- PARISOT et SIMONNIN. — *Les vaccins et la pratique de la Vaccinothérapie.* — Paris, 1925, Maloine.
- PETERS P. — Beitrag zur Biologischen diagnose der Gonorrhoe. — *Arch. fur Derm.*, 1921.
- SÉZARY. — La vaccinothérapie. Ses principes. Sa technique. Ses résultats. — *Journal Médical Français*, mars 1919.
- Vaccinothérapie intensive dans le rhumatisme blennorragique. *Soc. Biol.*, novembre 1919.
- Les conditions de la vaccinothérapie antigonococcique. — *Soc. Médicale des Hôp.*, 12 avril 1921.

- Remarques sur la Vaccinothérapie antigonococcique. — Progrès Médical, 14 mai 1921.
- SÉZARY et BENOIST. — Deux cas d'ulcérations tuberculeuses de la peau traitées par le vaccin de Vaudremer. — Société Médicale des Hôpitaux, 22 juil. 1927.
- Poussée évolutive de tuberculose pulmonaire après vaccinothérapie antichancrelleuse. — Société Médicale des Hôpitaux, 10 nov. 1927.
- Traitement du chancre mou et de ses complications par le vaccin antichancrellueux de Ch. Nicolle et P. Durand. — Gazette Médicale de France, 15 janvier 1928.
- SÉZARY, COMBE et BENOIST. — Sporotrichose cutanée traitée par un autovaccin, contribution à l'étude du mode d'action de la vaccinothérapie. — Soc. Méd. Hôp., 13 mai 1927.
- TEISSIER, REILLY et RIVALLIER. — Le Mode d'action de la Vaccinothérapie spécifique. — Annales de Médecine, février et mars 1929.
- VALLÉE et BAZY (L.). — Bactériothérapie par extraits microbiens. — Compte rendu-Ac. Sc., 7 juin 1920.
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Considérations générales sur la Protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdo-classique. — Presse médicale, 5 mars 1921.
-

Table des Matières

	Pages
Avant-Propos	15
Historique	18

PREMIÈRE PARTIE

Recherches personnelles sur l'allergie Gonococcique.....	20
--	----

Chapitre I

Etude de la cuti-réaction à la toxique gonococcique.....	21
A) Choix de l'antigène	21
B) Technique de la cuti-réaction.....	22
C) Lecture des résultats.....	23
D) Pratique des cuti-réactions.....	24
E) Résultats fournis par la pratique des cuti-réactions.....	25
1) Résultats dans l'infection gonococcique aiguë.....	26
2) Résultats dans l'infection gonococcique chronique.....	27
3) Résultats au cours des complications de la Gonococcie....	29
F. Evolution de la cuti-réaction au cours de la gonococcie....	30

Chapitre II

Etude de l'Intradermoréaction à la toxine gonococcique.....	47
A) Choix de l'antigène.....	47
B) Technique de l'Intradermoréaction.....	48
C) Lecture des résultats.....	48
D) Pratique de l'intradermoréaction.....	49
E) Résultats fournis par la pratique de l'intradermo-réaction..	49

Chapitre III

Interprétation des résultats obtenus par la cuti et l'intradermo- réaction à la toxine gonococcique.....	51
---	----

Chapitre IV

Relations entre l'état allergique et l'apparition des anticorps spé- cifiques dans la gonococcie.....	56
--	----

DEUXIÈME PARTIE

Recherches expérimentales	62
---------------------------------	----

TROISIÈME PARTIE

Allergie et vaccinothérapie.....	74
----------------------------------	----

Chapitre I

La vaccinothérapie au cours de l'infection gonococcique.....	74
--	----

Chapitre II

Le mode d'action de la vaccinothérapie antigonococcique.....	79
--	----

1) Ses facteurs.....	79
----------------------	----

2) Son mécanisme.....	88
-----------------------	----

Chapitre III

Déductions thérapeutiques	91
---------------------------------	----

Conclusions	93
-------------------	----

Index Bibliographique	97
-----------------------------	----

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette
